

Année 1963

N°

41

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Mme GLICENSTEIN Micheline, née BEKER

Née le 9 Octobre 1935 à Paris (9ème)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

L'HEPATITE "LUPOIDE"

Discussion nosologique à propos de deux observations

1963
7

Président : M. LELONG - Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1963

N° _____

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Mme GLICENSTEIN Micheline, née BEKER

Née le 9 Octobre 1935 à Paris (9ème)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

L'HEPATITE "LUPOIDE"

Discussion nosologique à propos de deux observations



Président : M. LELONG - Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.),
CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.),
HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.),
LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.),
MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR-VALLERY-
RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHTER (C.), SENEQUE (J.),
STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut.

1er ASSESSEUR Jean VERNE.
2ème ASSESSEUR Gaston CORDIER.

I- PROFESSEURS

1°) CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a- Professeurs titulaires :

Anatomie	MM. DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.F.) (SCHAPIRA (G.))
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.....	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N....
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	(BINET (L.) (BARGETON (D.))
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)

Physique médicale	(DOGNON (A.) (DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ...	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b- Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	(DESGREZ (P.) (POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2°) CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	MOUQUIN (M.)
	(Beaujon LORTAT-JACOB (J.L.)
	(Cochin LEGER (L.)
	(Hôtel-Dieu..... PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales	(Pitié CORDIER (G.)
	(Saint-Antoine... GOSSET (J.)
	(Salpêtrière SICARD (A.)
	(Tenon..... OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin).....	MERLE D'AUBIGNE(R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)...	GAUDART D'ALLAINES(F.d.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)....	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades).....	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)..	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)..	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker).....	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)

	{ Boucicaut.....	LENEGRE (J.)
	{ Broussais.....	SOULIE (P.)
	{ Cochin.....	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales	{ Cochin.....	BROUET (G.)
	{ Hôtel-Dieu.....	BARIETY (M.)
	{ Lariboisière.....	SEZE (S. de)
	{ Pitié.....	DREYFUS (G.)
	{ Saint-Antoine....	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat).....		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu).....		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière).....		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	{ Baudelocque.....	LACOMME (M.)
	{ Foch (Suresnes)..	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)..		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul).....		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants- malades).....		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec).....		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié).....		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).....		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker).....		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b- Professeurs à titre personnel :

	{ BOUR (H.)
Médecine	{ LHERMITTE (F.)
	{ PEQUIGNOT (H.)

II- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
	{ CABROL (C.)
	{ GOUINAUD (C.)
Anatomie	{ GILLOT (G.)
	{ OLIVIER (G.)

.....
.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....

(.1) FOR AMPL
(.2) QUA
(.3) W

.....
.....
.....

(.4) 100-61
(.5) 100-61
(.6) 100-61
(.7) 100-61
(.8) 100-61

.....
.....
.....
.....
.....

(.9) 100-61
(.10) 100-61
(.11) 100-61
(.12) 100-61

.....
.....
.....
.....

(.13) 100-61
(.14) 100-61
(.15) 100-61
(.16) 100-61

.....
.....
.....
.....

: 100-61 100-61 100-61

(.17) 100-61
(.18) 100-61
(.19) 100-61
(.20) 100-61

.....
.....
.....
.....

(.21) 100-61
(.22) 100-61
(.23) 100-61
(.24) 100-61

.....
.....
.....
.....

(.25) 100-61
(.26) 100-61
(.27) 100-61
(.28) 100-61
(.29) 100-61
(.30) 100-61

.....
.....
.....
.....
.....
.....

MM.

	(GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.)
	(ABELANET (R.)
Anatomie pathologique	(BUSSE (F.)
	(CHOMETTE (G.)
	(GOUYGOU (Ch.) m. conf.
	(NEZELOFF (Ch.)
	(ORCEL (L.)
	(PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	(KERN (E.)
	(VOURC'H (G.)
	(BARBIER (P.)
Bactériologie	(CHRISTOL (D.)
	(LE MINOR (L.)
	(TOURNIER (P.)
	(BAULIEU Et. m. conf.
	(BOURILLON (R.)
Biochimie médicale	(CARTIER (P.)
	(DREYFUS (J.Cl.).
	(GONNARD (P.)
	(KRUE (J.)
	(JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
	(BOIRON (M.)
	(DENOIX (P.)
Carcinologie	(MATHE (G.)
	(SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	(CIVATTE (J.)
	(DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
	(BESSIS (M.)
	(BILSKI-PASQUIER (G.)
Hématologie	(DAUSSET (J.)
	(DUHAMEL (G.)
	(COUJARD (R.) pr. s. ch.
Histologie	(MAROIS (M.)
	(RACADOT (J.)
Hydrologie	(BESANCON (F.)
	(CORNET (A.)
	(BOYER (J.) pr. s. ch.
	(BLANCHER (G.)
Hygiène	(CORRE-HURST (Mme L.)
	(SAPIN-JALOUSTRE (H.)

	MM.
Maladies Infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
	{ DEROBERT (L.) pr. s. ch. FOURNIER (E.)
Médecine légale	{ GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
	{ GRANJON (A.) HERVET (E.)
	{ LE LORIER (G.) LEVY (J.)
	{ MORIN (P.) MUSSET (R.)
Obstétrique	{ ROBey (M.) SENEZE (J.)
	{ SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
	{ BREGEAT (P.) DUBOIS (A.)
Ophtalmologie	{ SARAUX (H.) JUDET (R.)
	{ MEARY (R.) POSTEL (M.)
Orthopédie	{ RAMADIER (J.) DEBAIN (J.)
Oto-rhino-laryngologie.....	{ PIALOUX (P.) GOLVAN (Y.)
Parasitologie	{ LAPIERRE (J.) BARCAT (J.)
	{ BINET (J.P.) CAUCHOIX (J.)
	{ CERBONNET (G.) CHATELIN (C.L.)
	{ DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.)
Pathologie chirurgicale	{ FAUREL (J.) FLABEAU (F.)
	{ GARBAY (M.) GARNIER (H.)
	{ Cl.de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.)
	{ LATASTE (J.) LEVEQUE (B.)

	(LOYGUE (J.)
	(MERCADIER (M.)
	(NATALI (J.)
Pathologie Chirurgicale (suite)	(PELLERIN (D.)
	(PERROTIN (J.)
	(ROBERT (H.)
	(THOMERET (G.)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J.)
	(BENHAMOU (J.P.)
	(BERTHAUX (P.)
	(BOIVIN (P.)
	(CROSNIER (J.)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L.)
	(LOEPER (J.)
	(MAURICE (J.)
	(MIKOL (Cl.)
	(RICHET (G.)
	(AUSSANNAIRE (M.)
	(BOUVIER (J.)
	(BOUVRAIN (Y.)
	(BRICAIRE (H.)
	(BRISSAUD (H.)
	(BROCARD (H.)
	(BUGE (A.)
	(CATINAT (J.)
	(CHRETIEN (J.)
	(COBLENTZ (B.)
	(CONTAMIN (F.)
	(COURY (C.)
	(ETIENNE (J.P.)
Pathologie médicale	(FREZAL (J.)
	(FRITEL (D.)
	(HENNEQUET (A.)
	(HIMBERT (J.)
	(HOUSSET (E.)
	(LAROCHÉ (Cl.)
	(LESOBRE (R.)
	(MACREZ (C.)
	(MOREAU (L.)
	(NICK (J.)
	(ROYER (P.)
	(TOURNEUR (R.)
	(WOLFROMM (R.)
	(JOSEPH (R.)
	(LAFOURCADE (J.)
	(LEPERCQ (G.)
Pédiatrie-Puériculture	(MANDE (R.)
	(MOZZICONACCI (P.)
	(POLONOVSKI (C.)
	(ROSSIER (A.)
	(VIALATTE (J.)

MM.

Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) { LECHAT (P.) { BARRES (G.) { DEJOURS (P.)
Physiologie	{ DURAND (J.) { GIRARD m. conf. { HUGELIN (A.) { SCHERRER (J.) { CHANTEUR (J.) { GOUGEROT (L.) m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. { MILHAUD (G.) { PELLERIN (P.) { ROUCAYROL (J. Cl) { TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	{ KREIS (B.) { MEYER (A.) { RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.) { DENIKER (P.) { DUCHE (D.)
Psychiatrie infantile	{ FLAVIGNY (H.) { LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) { CERNEA (P.)
Stomatologie	{ CHAPUT (Mme A.) m. o. agr. { GRELLET (M.) { CHASSAGNE (P.)
Thérapeutique	{ LAMOTTE (M.) { MARCHE (J.) { AUVERT (J.)
Urologie	{ MOULONGUET (A.) { QUENU (L.)

III- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P.) AMELINE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.M.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV- PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.
V. CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE	{ BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire générale de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque {	
Conservateur du Musée d'Histoire de la {	M. le Docteur HANN (A.)
MédecineK{	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
Bibliothécaires	{ Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON MARI

A MON FILS

Avec tout mon amour

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur LELONG

Professeur de Clinique de Pédiatrie et
Puériculture.
Médecin de l'Hôpital St-Vincent de Paul
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait l'honneur de bien vouloir présider
cette thèse.

En témoignage de mon profond respect et en
remerciement de l'enseignement précieux que j'ai
reçu dans son service.

A Monsieur le Docteur D. ALAGILLE

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui m'a inspiré ce travail et m'a guidée tout au long de sa réalisation.

En témoignage de mon admiration.

A MES MAITRES D'EXTERNAT

En témoignage de ma sincère gratitude pour l'enseignement
qu'ils m'ont donné.

Professeur QUENU

Professeur MOREAU

Docteur FACQUET

Professeur Jean BERNARD

Docteur KAPLAN

Docteur J. AUBRY

Professeur MANDE

Professeur TURPIN

Docteur MORIN

Professeur LELONG

En 1955 les auteurs australiens JOSKE et KING (29) signalent pour la première fois la découverte de cellules de Hargraves chez une femme cirrhotique de 37 ans. La cirrhose avait des caractères inhabituels : il existait des douleurs articulaires prolongées, des accès fébriles inexpliqués ; la vitesse de sédimentation était très accélérée, les gammaglobulines élevées.

Examinant 7 autres malades, ils mettent en évidence chez l'une d'entre elles des cellules de Hargraves.

La même année, BETTLEY (7) rapporte une observation du même type chez un homme de 50 ans.

En 1956, HELLER, ZIMMERMAN, ROZENGVAIG et SINGER (26) publient 2 observations de cirrroses avec cellules "LE", l'une chez un homme de 33 ans, l'autre chez une jeune femme de 21 ans. Chez cette dernière, il existait des signes évocateurs d'un lupus érythémateux disséminé : péricardite, pyélonéphrite, anémie hémolytique avec test de Coombs positif. Cependant, l'évolution était dominée par l'atteinte hépatique et la mort survenait dans un tableau de coma hépatique.

La même année, BEARN, KUNKEL et SLATER (6), dans une étude sur les affections hépatiques chroniques des femmes jeunes, attirent l'attention sur l'absence fréquente de cause décelable, l'importance des douleurs articulaires, de la fièvre des signes hormonaux (aménorrhée, obésité, acné, vergetures).

L'évolution est mortelle en 5 à 10 ans, par déchéance hépatique ou hématoméuse.

Chez une des malades étudiées, ils retrouvent des cellules de Hargraves.

Simultanément, MACKAY, TAFT et COWLING (34) rapportent 7 observations d'hépatites chroniques ou cirrheses avec cellules de Hargraves, dressent le tableau d'un nouveau syndrome qu'ils proposent d'appeler "hépatite lupoïde", en raison de certaines analogies cliniques et biologiques avec le lupus érythémateux disséminé.

Depuis, dans plusieurs publications (35, 36, 37, 38) MACKAY et ses collaborateurs ont précisé leur étude, rapporté de nouveaux cas. Ils considèrent qu'il s'agit d'une affection autonome, distincte à la fois des cirrheses habituelles et du lupus érythémateux disséminé, dont elle se rapprocherait par un même processus auto-immunologique. (52)

Cette notion a été étudiée par de nombreux auteurs : SHIPTON en 1957 (50), WILKINSON et SACKER en 1957 (56), UPJOHN en 1958 (54), NEUMAN et CARUNTU en 1958 (39), BARTHOLOMEW et coll. en 1958 en 1961 (4,5), GOLDGRABER et KIRSNER en 1959 (20), ARONSON et MONTGOMERY en 1959 (3), DONIACH et coll. en 1959 (16), HUTCHINGS et WIGLEY en 1959 (28), ROBSON en 1959 (43), GREEN et RUBIN en 1959 (24), PAGE et GOOD en 1960 (41), KROOK en 1961 (31), APPELBAUM et coll. en 1961 (2), WILCOSX et ISSELBACHER en 1961 (55), ANDERSSEN et SKAEGGESTAD en 1962 (1).

Les observations rapportées ne sont pas toutes comparables. Certains auteurs acceptent la notion d'une entité hépatite "lupoïde". Pour d'autres, il s'agit, soit d'une forme clinique du lupus, soit d'une hépatite chronique un peu particulière du sujet jeune.

Nous nous en tiendrons, pour définir l'hépatite lupoïde, au tableau dressé par MACKAY, d'une "hépatite chronique évolutive avec cellules de Hargraves".

Elle survient électivement chez la fille ou la femme jeune.

Elle est marquée par un ictère à rechutes, qui s'accompagne d'une hépato-splénomégalie, d'angiomes stellaires, de tests de floculation très positifs, d'une hypergammaglobulinémie importante.

Il existe une infiltration lympho-plasmocytaire du foie.

Des manifestations systémiques discrètes évoquant un lupus s'y associent parfois, telles que : fièvre prolongée, polyarthrite, rash, polysérite, altérations hématologiques ; mais elles restent au second plan.

Le test LE est faiblement positif une à deux fois au cours de l'évolution.

Celle-ci est mortelle en 3 à 6 ans, dominée par l'atteinte hépatique.

La corticothérapie améliore dans une certaine mesure le pronostic.

Il nous a été donné d'observer 2 malades entrant dans le cadre de cette discussion.

Nous résumerons ces 2 observations, puis nous nous proposons d'analyser les nombreuses observations analogues de la littérature.

Nous discuterons ensuite l'autonomie de ce syndrome et nous efforcerons d'en définir les limites.

Nous terminerons par la discussion de ces 2 cas personnels par rapport aux données de la littérature.

Observation n°1 - Martine M... est hospitalisée à la Clinique de Pédiatrie et de Puériculture le 9 Mai 1961 à l'âge de 7 ans, pour une hépatite à rechutes.

Il n'y a rien de particulier dans ses antécédents.

Ses parents sont bien portants, elle est l'ainée de 4 enfants.

En Janvier 1961, elle fait une hépatite épidémique : le contagé est retrouvé : il s'agit d'une épidémie scolaire, son frère est atteint en même temps qu'elle.

Après une phase pré-ictérique marquée par des signes digestifs, l'ictère évolue en 15 jours vers la guérison avec un traitement symptomatique banal.

2 mois plus tard, fin mars, l'ictère rechute, sur un mode plus sévère. Il s'accompagne d'une atteinte plus marquée de l'état général et d'une hépatosplénomégalie.

Les examens complémentaires alors pratiqués sont les suivants :

- bilirubinémie : 73 mg/l. (en majorité directe)
- lipides sanguins : 7,25 g/l.
- cholestérol total : 1,75 g/l. (estérifié : 1,05)
- complexe prothrombique :
 - proaccélélerine : 24"/25"
 - proconvertine : 35"/26"5
 - prothrombine : 16"/13"
- réactions de floculations (Mac Lagan, Kunkel, Wunderly) : très fortement positives;
- protides sanguins : 108,50 g/l. avec à l'électrophorèse une élévation importante des gammaglobulines.

L'enfant est mise au Cortancyl, 30 mg par jour (1 mg/5 par kg) en raison de l'importance des signes inflammatoires. Trois semaines plus tard, l'amélioration clinique et biologique est très incomplète. En raison de l'intensité des anomalies protidiques, on demande une recherche de cellules de Hargraves : celle-ci au 17ème jour de la corticothérapie est positive.

L'enfant est alors hospitalisée.

C'est une fille de 7 ans, qui pèse 22 kg 100 et mesure 1 m 20. Elle est en bon état général, apyrétique.

Elle est subictérique.

Il existe une hépatomégalie franche : le foie déborde de 4 travers de doigts le grill costal. Il est assez ferme, non douloureux.

La rate est augmentée de volume : elle déborde de 3 travers de doigts. Par ailleurs, l'examen est rigoureusement négatif, il n'existe aucun signe clinique de lupus érythémateux disséminé : en particulier ni signes cutanés, ni signes articulaires ou neurologiques.

Les tests hépatiques se sont améliorés par rapport à l'examen fait 3 semaines plus tôt, avant le début de la corticothérapie.

- bilirubine : 22 mg/l.
- complexe prothrombique :
 - proaccélérine : 20"5/21"
 - proconvertine : 22"5/25"
 - prothrombine : 12"5/13"

Mais les réactions de floculation (Mac Lagan, Kunkel, Wunderly) restent très positives.

Les protides sont à 96 g/l.

La vitesse de sédimentation à 30-62 (1ère et 2ème heures).

Une ponction biopsie du foie est faite le 12 mai, soit 6 semaines après le début de la rechute, à la 4ème semaine de la corticothérapie. Elle montre : "de rares espaces-porte qui sont légèrement épaissis par une discrète infiltration inflammatoire. Les vaisseaux de l'espace-porte présentent une structure normale. Les hépatocytes sont de taille régulière, pourvus d'un noyau bien structuré et d'un cytoplasme clair riche en glycogène. Les cellules réticulaires ne montrent pas d'altérations notables. Il n'existe pas actuellement de signes de rétention biliaire.

En résumé : il n'est observé qu'un épaississement inflammatoire des espaces portes" (Docteur LE TAN VINH).

D'autre part, l'hémogramme montre :

G.R. : 4.260.000 Hb : 82 %
Réticulocytes : 8,3 %
G.B. : 13.800 dont :

- 88 polynucléaires
- 10 lymphocytes
- 2 monocytes

La moelle est normale : 56,5 % de granulocytes, 24,5 % de normoblastes, 19 % de leucocytes hyalins.

L'électrocardiogramme, le fond d'oeil sont normaux.

L'urée sanguine est à 0,40 g/l. Il n'y a pas d'albuminurie. Il y a au Compte d'Addis, 750 hématies/mn.

La clearance de l'urée est normale. L'épuration de la PSP est de 42 % en 70'.

A l'étude immuno-hématologique : on ne peut mettre en évidence d'anticorps anti-érythrocytaires, anti-leucocytaires ou antiplaquettaires.

Il n'y a pas d'anticorps anti-D.N.A. Le complément est à un taux normal. (Dr DAUSSET et SELIGMANN).

L'immuno-électrophorèse montre un Diagramme d'hyperprotidémie totale portant principalement sur les gammaglobulines. Le taux normal en B₁A globuline s'inscrit contre le diagnostic de lupus érythémateux en période évolutive. (Dr SELIGMANN)

Une 2ème recherche de cellules de Hargraves faite le 12 Mai jour de la biopsie de foie, est négative ainsi que le test d'Hazerick. Notons toutefois que toute cette enquête immunologique et la 2ème recherche de cellules de Hargraves ont été faites à la 4ème semaine de la Corticothérapie.

Dans l'hypothèse d'un lupus érythémateux disséminé à forme purement hépatique, au traitement par le cortancyl (40 mg/jour) est associée la nivaquine (10 cg/jour) le 10 mai.

L'évolution est rapidement favorable :

- Cliniquement, l'ictère achève de disparaître ;
l'hépatomégalie persiste ;
la splénomégalie rétrocede.

L'état général redevient excellent avec constitution rapide d'une morphologie cushingoïde.

- Biologiquement, les fonctions hépatiques reviennent à la normale, ainsi que les réactions inflammatoires :

bilirubine : 7 mg/l
lipides totaux : 6,5 g/l
protides totaux : 89 g/l
vitesse de sédimentation : 5 mm - 10 mm (1ère et 2ème heure)

tests de floculation : Mac Lagan faiblement positif
Kunkel et Wunderly négatifs.

Hémogramme :

G.R. 4.700.000
réticulocytes : 5,3 %

G.B. 10.600 dont : 68 % de polynucléaires
28 % de lymphocytes
4 % de monocytes

Après 3 semaines de traitement mixte, la nivaquine est arrêtée et la corticothérapie devient discontinuée : 30 mg un jour sur 2.

L'enfant quitte l'hôpital début juin 61. La veille de sa sortie, une recherche de cellules de Hargraves est de nouveau positive.

EN RESUME : on est en présence d'une hépatite épidémique qui a d'abord paru guérir dans les délais habituels. Deux mois après, l'ictère a rechuté, remarquable cette fois par sa relative intensité, l'existence d'une hépatosplénomégalie, d'une hyperprotidémie portant surtout sur les gammaglobulines, avec des réactions de floculation très positives et une vitesse de sédimentation élevée ; une recherche de cellules "LE" positive, des signes indirects d'hyperhémolyse.

L'atteinte hépato-cellulaire est restée discrète et 6 semaines après le début de la rechute, l'histologie ne montrait qu'une discrète infiltration inflammatoire des espaces portes.

Evolution : l'enfant est régulièrement suivie depuis sa sortie. Son état s'est progressivement amélioré.

En Septembre 1961, il n'existe plus de subictère. La splénomégalie a disparu. Il ne subsiste qu'une hépatomégalie discrète.

Complexe prothrombique : proaccéléline : 22"/23"
proconvertine : 28"/22"
prothrombine : 14"5/13"

Réactions de floculation : Kunkel faiblement positif
Mac Lagan et Wunderly négatifs.

V.S. : 13-30

Hémogramme :

G.R. : 4.200.000, Hb 84 %
réticulocytes 1,7 %

G.B. : 6.500 dont : 70 polynucléaires neutrophiles
1 éosinophile
23 lymphocytes
6 monocytes

Recherche de cellules de Hargraves : négative.

La corticothérapie maintenue en tout pendant six mois est alors complètement arrêtée.

Actuellement, l'enfant est suivie depuis un an et demi. Son état clinique est excellent. Il n'existe plus ni subictère, ni hépato-splénomégalie. Il n'y a pas eu réapparition des signes biologiques d'activité inflammatoire.

..

Observation n°2 - Jocelyne B... est hospitalisée à la Clinique de Pédiatrie et de Puériculture le 30 Juillet 1960 à l'âge de 9 ans pour un ictère à rechutes.

Son passé pathologique est déjà important. En 1958, à l'âge de 7 ans à l'occasion d'une primo-infection tuberculeuse, il a été constaté chez elle une vitesse de sédimentation accélérée (58 mm. à la première heure). Celle-ci, malgré un an de traitement chimiothérapique par INH et streptomycine, à doses suffisantes, n'était pas redevenue normale (92mm à la 1ère heure).

A la même époque, il existe une anémie à 2.830.000 avec 5.100 globules blancs. La rate est palpable.

L'année suivante, à 8 ans, elle entre dans le service du Professeur agrégé ROSSIER pour anémie avec splénomégalie.

Elle est en assez bon état général, non fébrile ; assez pâle, sans note ictérique.

A l'examen, il existe une splénomégalie importante atteignant la ligne médiane et presque le niveau de l'ombilic, mais aucune hépatomégalie.

Les examens complémentaires montrent :

- une anémie à 3.230.000 avec 2,6 % de réticulocytes ;
- une leucopénie à 3.850 avec 47 % de polynucléaires ;
- une bilirubinémie à 7 mg/l.,
- une moelle riche, très érythroblastique
- l'hémostase est normale ;
- la V.S. à 72mm - 95mm (1ère et 2ème heure) ;
- les protides sanguins à 86 g/l. (dont 34,5 g de gammaglobulines) ;
- le test de Coombs est négatif.

Après avoir envisagé plusieurs diagnostics, en particulier : bacillose splénique, brucellose (mais le séro-diagnostic est négatif), maladie hémolytique familiale du type Minkowski-Chauffard, (mais la résistance osmotique est normale et il n'y a pas de microsphérocytose), on envisage le diagnostic de Kala-Azar en raison des perturbations protidiques. Malgré l'absence de leishmanies dans la moelle, on décide un traitement d'épreuve de 1 mois à la nivaquine (0,40 g/jour pendant une semaine, puis doses dégressives). On voit alors la vitesse de sédimentation descendre à 21 mm - 35 mm (1ère et 2ème heure).

Un an plus tard, en juin 1960, le médecin de famille est consulté en raison de l'apparition d'urines foncées et d'un subictère.

Il n'y a eu, ni période préictérique, ni contagé connu.

Un traitement symptomatique (repos, régime, extraits de foie, vitamine B12) est prescrit, et après une amélioration initiale, 15 jours plus tard, se produit une première rechute avec signes généraux plus marqués, ictère franc cutanéomuqueux fièvre à 37°8-38°, vomissements, douleurs épigastriques en barre.

3 semaines plus tard a lieu une deuxième rechute. Cette fois, l'ictère est très intense, des examens complémentaires sont pratiqués :

- bilirubinémie 200 mg/l (surtout directe) ;
- cholestérol 2,10 g/l
- taux de prothrombine 64 %
- réaction de Mac Lagan { franchement positifs
Kunkel - Zn
- V.S. 120-131
- électrophorèse : augmentation des gammaglobulines.

L'enfant est alors hospitalisée à l'hôpital Saint-Vincent de Paul le 30 Juillet 1960.

C'est une fille de 9 ans, mesurant 1 m 23 et pesant 20 kg 300 (soit 1 kg de moins qu'un an auparavant).

Elle est subfébrile : 37°6.

A l'examen, on note :

- Un ictère safran cutanéomuqueux, avec urines très foncées selles légèrement décolorées.
- Une hépatomégalie modérée. Le foie est ferme, déborde de 1 travers de doigt le grill costal.
- Une splénomégalie importante, dépassant l'ombilic.
- Quelques adénopathies cervicales.

Par ailleurs, l'examen est totalement négatif ; il n'existe ni signes cutanés, ni signes articulaires, cardiovasculaires ou neurologiques.

- Les fonctions hépatiques sont profondément perturbées :

bilirubine 290 mg/l

lipides totaux 7,50 g/l

cholestérol 2 g/l

complexe prothrombique : proaccélérine 26"5/27"
proconvertine 30"5/28"
prothrombine 17"5/16"5

- Les réactions de floculation (Mac Lagan et Kunkel) sont extrêmement positives.

Protides totaux : 87,5 g/l avec élévation importante des gammaglobulines à l'électrophorèse.

V.S. 122 mm - 132 mm (1ère et 2ème heure).

A la Ponction-biopsie de foie, faite le 16 Août, soit 2 mois et demi après le début clihique "le fragment de parenchyme hépatique soumis à l'examen, montre des espaces porte épaissis, infiltrés par quelques éléments inflammatoires, les canaux biliaires y sont de structure normale, ils ne sont pas obstrués par de la bile. La rétention biliaire intra-cellulaire par contre est très nette. Les hépatocytes ont des noyaux bien structurés, ils sont parfois binucléés ou pluri-nucléés. Il n'y a pas de nécrose cellulaire. L'image histologique est en faveur d'une hépatite en évolution". (Dr LE TAN VINH)

D'autre part, l'anémie hémolytique constatée 2 ans auparavant est retrouvée à l'entrée :

- 2.590.000 GR V.G. : 1
- 5,6 % de réticulocytes ;
- 2.200 G.B dont : 34 % de polynucléaires neutrophiles
 15 % d'éosinophiles
 49 % de lymphocytes
 2 % de monocytes
- 200.000 plaquettes.

La moelle est riche, érythroblastique :

- 35,5 % de granulocytes ;
- 26,5 % de normoblastes ;
- 37,5 % de leucocytes hyalins ;
- 0,5 % de mégacaryocytes.

Le stercobilinogène fécal est à 96 mg %.
Le fer sérique à 240 gammas.

On s'efforce de préciser la nature de cette anémie.

Il semble bien s'agir d'une anémie familiale. La soeur aînée de l'enfant présente depuis 3 ans une splénomégalie. On la convoque. Elle a indiscutablement une grosse rate, débordant de 2 travers de doigt le grill costal, mais aucun subictère.

Son hémogramme montre :

- GR 4.350.000 Hb : 72 %
 réticulocytes : 3,4 %
- G.B. 4.700 dont 55 polynucléaires neutrophiles
 2 éosinophiles
 32 lymphocytes
 11 monocytes

Ses réactions de floculation (Mac Lagan, Kunkel, Wunderly) sont légèrement positives.

Elle a 76 g/l de protides sanguins, avec à l'électrophorèse une élévation modérée des alpha 2 et surtout des gammaglobulines.

Le reste de la famille (père, mère, 2 autres frères et soeurs) n'a ni grosse rate, ni anémie.

Le DIAGNOSTIC de maladie de Minkowski-Chauffard évoqué de principe devant cette anémie familiale avec splénomégalie est écarté car :

- la résistance osmotique est normale chez Jocelyne
hémolyse initiale 5 p.1000/témoin 4,5 p.1000
hémolyse totale 3,5 p.1000/témoin 3,5 p.1000
- le diamètre moyen des hématies est normal : 7,75 Mu
- la même étude est négative chez la soeur aînée.

On écarte ensuite successivement :

- une maladie de THOMPSON : test d'auto-hémolyse normal avant et après addition de glucose (0,75 % sans
0,47 % avec)
- un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase : le glutathion réduit est normal avant et après incubation à la phényl-hydrazine (50,8 mg/100 ml avant
43 mg/100 ml après).

D'autre part :

- l'étude immuno-hématologique est négative :
le test de Coombs est négatif ;
il n'y a pas d'anticorps anti-leucocytaire ou anti-plaquettaire ;
on observe seulement une agglutination aspécifique des hématies traitées par la trypsine, à rapporter à la dysprotéïnémie (Pr DAUSSET) ;
- l'exploration au Cr radioactif de la durée de vie des hématies, faite dans le laboratoire du Pr Jean BERNARD, montre :
une disparition de 50 % des G.R. marqués en 12 jours et demi
le volume globulaire est de 380 ml
la destruction journalière de GR est de 4,4 % du volume globulaire.
"Il existe une hyperhémolyse manifeste. Celle-ci ne s'accompagne d'aucune séquestration nette, ni dans la rate, ni dans le foie" (Dr NAJEAN).

Les explorations en vue de tenter d'étiqueter l'anémie et de la traiter restent donc négatives.

D'un autre côté, d'emblée frappés par l'association à l'hépatite de signes inflammatoires intenses et d'une anémie hémolytique avec leucopénie, on pense à la possibilité d'un lupus ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ et on tente d'en faire la preuve.

L'examen clinique à l'entrée était entièrement négatif.

Au cours de l'hospitalisation, on voit apparaître sur les membres inférieurs quelques éléments cutanés érythémateux et nécrotiques. L'un d'eux est biopsié : "les coupes sériées effectuées aux dépens de cette biopsie cutanée ne montrent que le revêtement malpighien épidermique de surface et de structure sensiblement normale. Le derme superficiel montre dans sa partie moyenne, à la partie moyenne du fragment un certain degré d'hypercellularité par prolifération des éléments fixes. A la jonction dermo-épidermique, il existe quelques espaces clairs qui semblent se constituer par vacuolisation des cellules épidermiques profondes. La coloration au bleu de toluidine est négative sur ces lésions. Il n'est pas observé de phénomènes de dégénérescence hyaline dans le derme.

En résumé, il est observé quelques altérations dermo-épidermiques sans spécificité." (Dr LE TAN VINH)

La recherche d'une autre atteinte systémique :

- articulaire;
- cardiaque (E.C.G.) ;
- oculaire (F.O.) ;
- neurologique ;
- rénale : urée sanguine 0,40 g/l
albuminurie absente à plusieurs reprises
compte d'Addis : 430 hématies/minute

est négative.

La recherche des cellules "LE" et du phénomène de Hazerick est négative à 6 reprises (dont 2 fois avant corticothérapie).

A l'immuno-électrophorèse : le taux de la B₁A globuline est normal. Il existe une augmentation importante de la B₂^M globuline.

Il n'y a pas d'anticorps anti-DNA (Dr SELIGMANN).

L'étude immuno-hématologique est négative comme nous l'avons vu.

Le diagnostic de KALA-AZAR, déjà envisagé un an auparavant est à nouveau évoqué et l'on pratique une recherche de leishmanies dans la moelle, puis dans la rate. Cette recherche reste sans résultat.

On élimine également :

- une distomatose : l'intradermo-réaction à l'antigène distomien est négative ;
- un paludisme (goutte épaisse négative) ;
- une malformation portale (la splénoportographie montre un système porte normal).

EVOLUTION - Après avoir institué un traitement par cortancyl 40 mg par jour pendant 1 mois, à visée essentiellement anticholostatique, on décide de poursuivre avec de la nivaquine (50 mg par jour).

L'AMELIORATION OBTENUE sous corticothérapie est incomplète : si l'ictère disparaît rapidement, l'hépto-splénomégalie persiste ainsi que les signes inflammatoires :

V.S. 63 mm - 80 mm (1ère et 2ème heure)
hyperprotidémie à 99 g/l dont 53,6 de globulines, surtout gamma-globulines.

Mais sous nivaquine, l'amélioration se poursuit, la splénomégalie régresse. L'anémie toutefois reste franche (3.350.000 avec 5 % de réticulocytes), et la V.S. est à 91mm à la première heure.

En Octobre 1960, l'enfant quitte le service (après 3 mois d'hospitalisation et 5 mois après le début de l'ictère), avec un traitement associant cette fois le cortancyl 30 mg et la nivaquine 50 mg par jour.

On observe alors une amélioration beaucoup plus significative ;

- l'apyrexie est obtenue pour la première fois ;
- l'hépatomégalie et la splénomégalie disparaissent ;
- l'anémie se répare :

4.650.000 GR en novembre 1960

4.350.000 GR avec 3 % de réticulocytes en décembre 60

La vitesse de sédimentation descend à 16 mm - 50mm (1ère 2ème heure)

Les tests inflammatoires (Mac Lagan, Kunkel, Wunderly) sont négatifs pour la 1ère fois.

On diminue progressivement le cortancyl puis on l'arrête en mars 1961. On poursuit encore la nivaquine 2 mois, puis on l'arrête en juin 1961.

La réapparition rapide du subictère, de l'anémie et de la splénomégalie obligent à la reprendre 1 mois plus tard.

Cette fois la V.S. reste élevée : 50 mm - 82 mm (1ère et 2ème heure).

L'anémie n'est pas corrigée : 3.130.000 GR en septembre 1961.

On se trouve alors devant un problème double :

D'une part, l'incertitude du diagnostic persiste (la recherche de cellules de Hargraves restant négative).

D'autre part, la thérapeutique est cette fois peu efficace en particulier sur l'anémie, la splénomégalie et les signes inflammatoires.

Une splénectomie est un moment envisagée, mais 2 arguments importants la font rejeter :

- l'épreuve au Cr radio-actif ne montre pas de séquestration splénique ;
- s'il s'agit d'un lupus, on risque de provoquer une poussée évolutive.

Dans l'hypothèse à nouveau soulevée d'un Kala-Azar, un traitement d'épreuve au Glucantime (1 g 50 en 2 cures) est mis en oeuvre.

Mais la symptomatologie clinique et humorale n'est pas modifiée.

L'enfant a été suivie régulièrement depuis cette date en consultation externe. Le cortancyl a été repris en janvier 1962 (15 mg 3 jours par semaine) ; la nivaquine lui est de nouveau associée depuis Août 1962 (30 mg par jour).

En octobre 1962, après 2 ans et demi d'évolution de l'hépatite, elle est en bon état clinique.

Elle garde un subictère ;

une splénomégalie de 2 travers de doigt ;

une bilirubinémie à 16 mg/l

des tests inflammatoires (Mac Lagan et Kunkel) franchement positifs ;

une V.S. à 46 mm - 85 mm (1ère et 2ème h.)

une hypergamma-globulinémie

une anémie modérée à 3.000.000 avec 9 % de réticulocytes ;

3.800 G.B. dont 60 poly neutros

6 éosinos

24 lymphocytes

10 monocytes

EN RESUME : chez une fille sans antécédent notable :

- A 7 ans, à l'occasion d'une primo-infection, on découvre :
- une V.S. très accélérée ;
 - une anémie, une splénomégalie, une hypergamma-globulinémie.

A 8 ans, une première hospitalisation de 3 semaines est justifiée par une anémie hémolytique sévère avec splénomégalie importante.

A 9 ans, une hépatite ictérogène à rechutes avec signes inflammatoires intenses et prolongés justifie une 2ème hospitalisation de 3 mois.

L'anémie hémolytique est à nouveau étudiée. Son origine congénitale suspectée sur des arguments familiaux, ne peut être affirmée. Tous les examens destinés à préciser la nature de cette anémie sont négatifs.

La recherche d'une cause acquise et en particulier d'un Kala-Azar, qui cadrerait bien avec les perturbations globuliniques, doit être écartée.

Le diagnostic de lupus érythémateux disséminé, qui rendrait compte des différentes manifestations pathologiques et de leur évolution, ne peut être confirmé par la découverte de cellules de Hargraves.

On peut faire deux remarques :

- les signes inflammatoires ont préexisté 2 ans à l'hépatite
- sous cortancyl et nivaquine, on a obtenu pendant plusieurs mois une disparition de la splénomégalie, des signes inflammatoires, de l'anémie.

ions
s

e

ite

e

ie

3

eurés:
(Coomb

is

rique

sie

ombs 9
xis

ésie
ombs 9

TESTS HEPATIQUES

HISTOLOGIE

SIGNES BIOLOGIQUES
de la SERIE LUPIQU

S. BILIAIRES					S. CELLULAIRES		S. INFLAMMATOIRES					HISTOLOGIE			CELLULE LE			Facteur d'Hazerick
Bilirubine totale	Cholestérol total	Lipides totaux	Phosphatases Alcalines	B.S.P.	Taux de Proth.	Transaminases	Protides totaux	Glob.	Réaction de Flocculation	V 5 1ère H.	B. W.	Infiltr. portale	Sclérose	Signes cellulaires	1 fois	à plus. reprises	Const.	
25			7,5			↑↑	106	48	+++	77	-					+		
296	0,55		13,6		19%	2000	58		+++			+	+	+			+	
125	1,80		18,2		12%	6000	74		+++			0	0	0	0	0	0	
30							104	↑	+++		+	++	+	++	0	0		
22			44 U.KA		91%		73,4	33	+++	49	+	+	++	+		+		
216							71	31,5	+++	144	+		+	+		+		
11			15,7 KA	28%			100	47	+++	110		++	+	+		+		
11			2,9	22%	↓		121	73	+++	141	-					+		
16			32	40%			104	60	+++	125	-	+	+	+		+		
72					50%		80		+++	79	-	+	++	+	+			
53			18,4 KA				80	46,5	+++	121	+	+	0	+		+		
17,5	1,70	4,85		14%	60%		90	63	+++	100	+				+			
37			14,5 KA		↓		86,5	57	++	120	+	+	+	+	+			
135	0,7				↓		72			65	-	+	+	+				

D I V E R S				E V O L U T I O N	
Signes Hémato	Antécédents Allergiques	Antécédents Familiaux		DUREE DE LA MALADIE	ETAT ACTUEL
Hb = 13,1 g			Prednisone	1 an	Bon
			Prednisone	13 ans	† Coma hépatique
			40 mg/j	4 ans	Bon
			Prednisone		
			125 mg/j		
Hb = 6,3 GB = 3600 Plasm. médull.	Sensib. à la lumière		Prednisone	6 ans	† Coma hépatique
GR = 3.700.000 GB = 6.900	Sensib. à la lumière			8 ans	† Coma hépatique
Hb = 6,7 Réticul. 17,5% GB = 5000	Sensib. aux transfusions		Prednisone	2 ans	† Collapsus
GR = 4.000.000 GB = 5.700			Prednisone	8 ans	Assez bon
GR = 2.100.000 Réticul. 5,7% GB = 7.200	Sensib. médic. Diarrhée sangl.			11 ans	† Coma
GR = 3.900.000 GB = 550				2 ans	Médiocre
GR = 3.500.000 GB = 1.000 p1 = 98.000	Sensib. au soleil			6 mois	† Coma hépatique
Hb = 10,9 g GB = 5.000	Sensib. au soleil			4 mois	Bon
GR = 3.240.000 GB = 2.700	Sensib. au soleil		Corticothérapie		Médiocre
GR = 2.800.000 GB = 3.100	Sensib. au soleil et à la péni.				† Coma hépatique
Hb = 10,6 g				2 ans	† Coma hépatique

SIGNES CLINIQUES

AUTEUR	Cas	Sexe	Age	DEBUT PAR	SIGNES HEPATIQUES						SIGNES SYSTEMIQUES				
					Ictère	Foie	Rate	Angiomes stellaires	Ascite	Hémorr. digest.	Fièvre	Artic	Peau	Rein	Autres manifestations cliniques
ANDERSSSEN (1)	1	F	26	Ictère	+	+	+	+			+	+			
APPELBAUM (2)	1	F	33	Ictère	+	+	+	+	+		+	+			
	2	F	19	Adénop. cerv.	+	+	+				+	+	+		Pleurésie
ARONSON (3)	1	F	14	Arthralgies Inf.resp.sup.	+	0	+	+			+	+	+		Péricardite Amaurose Pleurésie
BARTHOLOMEW (4)	1	F	24	Arthralgies Sérite du gen.	+	+	+	+			+	+	+	+	Pleurésie Synovite
	2	F	23	Avort. spont. Syn.hém.Polyarth.	+	+	+				+	+		+	Phl. Pleurésie An.hém.(Coombs)
	3	F	39	Arthralgies	+	++	++	+		+	+	+		+	Epistaxis
	4	F	9	Arthralgies Fièvre	0	+	+				+	+	+	+	Anémie hémolytique
	5	F	19	Polyarthrite Phlébite	0	0	+				+	+		+	
	6	F	45	Pneumopathie	+	++	++	+	+			+	++		Pleurésie
	7	F	55	Ictère + Doul. articul.	+	0	0	+	+			+		+	An. Coombs + Epistaxis
	8	F	36	Albuminurie Hématuries	+	++	+				+	+	+	+	
	9	F	33	Albuminurie	+	+	+	+	+	+	+	+		+	Pleurésie An. Coombs +
	10	F	33	Inf. resp.sup. Rash facial	+	+			+			+	++	+	

TESTS HEPATIQUES											HISTOLOGIE			SIGNES BIOLOGIQUES de la SERIE LUPIQUE				
S. BILIAIRES					S. CELLULAIRES		S. INFLAMMATOIRES					Infiltr. portale	Sclérose	Signes cellulaires	CELLULE LE			Facteur d'Hazerick
Bilirubine totale	Cholestérol total	Lipides totaux	Phosphatases Alcalines	B.S.P.	Taux de Proth.	Transaminases	Protides totaux	Σ Glob.	Réaction de Flocculation	V 5 1ère H.	B. W.				1 fois	à plus.reprises	Const.	
100							110	↑	+++							+		
18			18				83		+++	norm.	-	+	+	+		+		
72					30%	60	58	↑	+++			+		+	+			
										30*		+	+	+		+		
31	2,05		8,6	40%			63		-			+	+	+	+			
	3,25		9,6	48%			77		+++			+	+	+	+			
									+++							+		
79	2,06		9,1	45%	55%		83	35	+++			+	+	+			+	
42	2,32				↓		98	72	+++	66	-	+		+		+		
15							88	28	+++	62		+	+	++		+		
85			8	41%				50				+	+	+		+		
136			8	11%				36				+	+	+		+		
8			50	17%				45,5		120		+	+	+	0			
15			31					22		56	+	+	+	+	0			
92								39		130		+	++	+	Non recherchés			

D I V E R S			TRAITEMENT	E V O L U T I O N	
Signes Hémato	Antécédents Allergiques	Antécédents Familiaux		DURÉE DE LA MALADIE	ETAT ACTUEL
Infiltr. médull. plasmocytaire			A C T H Corticothér.	12 ans	Moyen
Hb = 9,4 g				2 mois	† Coma hépatique
				3 ans	† Coma hépatique
			Prednisone	2 ans	Moyen † Hématémèse
Hb = 11,5 g				1 an	Bon
Hb = 7,3 g Plasmocytose médullaire			Corticoïdes IV	1 an	† Coma hépatique
	Migraines		Cortisone 100 mg	3 ans $\frac{1}{2}$	Assez bon
Hb = 9,9 g leucopénie 1300	Sensib. à la lumière		Cortisone	6 ans	Bon
			Cortisone	9 ans	Bon
Eosinophilie	Eczéma à l'exp. solaire			10 ans	Assez bon
		1 sœur hyper G 1 nièce hyper G	Cortisone 2 mois	8 ans	Assez bon
				14 ans	† Coma hépatique

SIGNES CLINIQUES

AUTEUR	Cas	Sexe	Age	DEBUT PAR	SIGNES HEPATIQUES						SIGNES SYSTEMIQUES				
					Ictère	Foie	Rate	Angiomes stellaires	Ascite	Hémorr. digest.	Fièvre	Artic	Peau	Rein	Autres manifestations cliniques
BEARN (6)	1	F	19	Inf. resp. sup. Arthralgies Fièvre	+	++	+		+	+	+	+			Péricardite
BETTLEY (7)	1	H	50	Purpura des M I	+	++	+		+						
Case of the M G H (10)	1	F	19	Aménorrhée Ictère	+	+	+	+		+					Anémie Coombs 0
DONIACH (16)	1	F	27	Ictère Hypothyroïdie	+										
GOLDGRABER (20)	1	H	50	Ictère	+	+	+								
	2	H	63	S. pleuro-plumon.	+	+			+	+					
GREEN (24)	1	F	24	Arthralgies	+	+	+								
HELLER (26)	1	H	33	Ictère	+	+	+	+	+						
	2	F	21	Ictère Acc. prém.	+	0	0				+			+	Péricardite An. Coombs 0
JOSKE (29)	1	F	37	Ictère	+	+	+				+	+			Phléb. au M S Avort. spont.
KROOK (31)	1	F	33	Arthralgies	+	+	+					+			
	2	F	37	Arthralgies	+	+	+					+			S ^d de Sjögren S- de Raynaud
	3	F	60	Fièvre VS [†]		+	0				+				Kérato Conjonctivite
	4	F	54	Fièvre Sjögren		+	+				+	+			
	5	F	34	Polyarth. Ictère	+	+	+		+		+	+		+	Pleurésie Péricardite

SIGNES CLINIQUES											TESTS HEPATIQUES											HISTOLOGIE			SIGNES BIOLOGIQUES de la SERIE LUPIQUE					DIVERS			EVOLUTION								
AUTEUR	Cas	Sexe	Age	DEBUT PAR	SIGNES HEPATIQUES						SIGNES SYSTEMIQUES					S. BILIAIRES					S. CELLULAIRES		S. INFLAMMATOIRES					Infiltr. portale	Sclérose	Signes cellulaires	CELLULE LE			Facteur d'Hazerick	A.I.C.F.	Signes Hémato	Antécédents Allergiques	Antécédents Familiaux	TRAITEMENT	DUREE DE LA MALADIE	ETAT ACTUEL
					Ictère	Foie	Rate	Angiomes stellaires	Ascite	Hémorr. digest.	Fièvre	Artic	Peau	Rein	Autres manifestations cliniques	Bilirubine totale	Cholestérol total	Lipides totaux	Phosphatases Alcalines	B.S.P.	Taux de Proth.	Transaminases	Protides totaux	Δ Glob.	Réaction de Flocculation	V 5 1ère H.	B. W.				1 fois	à plus reprises	Const.								
MACKAY (34) (36)	6	H	65	Polyarth.chron.			+	+	+	+		+	+	+	Purpura Péricardite	9				19%				26			+	+		+									7 ans	† Insuffis. rénale	
	7	F	49	Ictère post-transfus.	+		+		+				+		S ^d de Sjögren Pleurésie	39			6				46		100	+	+	+	+										7 ans	† Coma hépatique	
	8	F	57	Opacités pulm. V S		+	+				+	+			Sinusite	23				46%				43			+	++		0							Eosinophilie GB = 1.500 pl. = 50.000	Intol. aux sulfamides	A C T H	9 ans	† (dans un autre hôpital)
	9	F	48	S ^d de Sjögren	+	+	+		+				+ EN		Pleurésie	77								20			+	+	+	Non recherchés						2 Frères ont P C E	Cortisone	8 ans	† Coma hépatique		
	10	F	26	Ictère	+																		57			++	+		+	+							Corticoth.	1 an	Bon résultat		
	1	F	20	Ictère	+	+			+		+			+	Colite ulcéreuse	50			21		49%	30	91	34	+++	80	++	+	+	+	+			+				Prednisolone 16 mois	3 ans ½	† Coma hépatique	
	2	F	21	Ictère	+	+	+	+			+		+				48		22		50%	65	77	37	+++	102	+	+	+		+			+		+		Auréomycine	3 ans	† Coma hépatique	
	3	F	29	Ictère	+	+	+	+	+		+	+	++		Anémie Coombs Ø	35		8		64%	70	72	20	+++	75	+	++	Stéatose	+				+		+	+		Plasmogénose médullaire	Cortisone Chloroquine	6 ans	† Coma hépatique
	4	F	66	Hépatomégal.	+	++	++		+					+	T. de Kruckenberg Diabète	6		17		100%		57	21	+++	130	+	++	+		+			+		+		Prednisolone 7 mois	4 ans	† Cancer estomac		
	5	H	16	Douleurs abdominales	+	+	+	+		+							20		27		64%	125	74	30	+++		+	+	++	+				0			Cortisone 100 mg	3 ans	Moyen		
	6	F	75	Ictère	+	+			+								88		20		64%		73	26	+++		++	++	+	+									3 mois	† Coma hépatique	
	*7	F	15	Ictère	+	+	+							+			20						84		+++	9	+	+	+	+								Cortisone 50 mg	3 mois	† Pneumonie Coma hépatique	
	9	H	39	Diarrhée sanglante	+	+	+					+		+	Sclérodermie Pleurésie Péricardite Aném. Coombs Ø Adéropathies	84							74	26	+++	120	+	+	+	+				Anémie Coombs +	Prednisolone 75 mg	6 ans	† Défaillance cardiaque				

SIGNES CLINIQUES											TESTS HEPATIQUES											HISTOLOGIE			SIGNES BIOLOGIQUES de la SERIE LUPIQUE				DIVERS			EVOLUTION															
AUTEUR	Cas	Sexe	Age	DEBUT PAR	SIGNES HEPATIQUES						SIGNES SYSTEMIQUES					S. BILIAIRES					S. CELLULAIRES		S. INFLAMMATOIRES					Infiltr. portale			Sclérose			Signes cellulaires			CELLULE LE			Facteur d'Hazerick	A.I.C.F.	Signes Hémato	Antécédents Allergiques	Antécédents Familiaux	TRAITEMENT	DUREE DE LA MALADIE	ETAT ACTUEL
					Ictère	Foie	Rate	Angiomes stellaires	Ascite	Hémorr.digest.	Fièvre	Artic	Peau	Rein	Autres manifestations cliniques	Bilirubine totale	Cholestérol total	Lipides totaux	Phosphatases Alcalines	B.S.P.	Taux de Proth.	Transaminases	Protides totaux	X glob.	Réaction de Flocculation	V 5 1ère H.	q. W.	Infiltr. portale	Sclérose	Signes cellulaires	1 fois	à plus reprises	Const.														
NEUMAN (39)	10	H	28	Ictère	+	+	+																			+	+	+	+											2 ans ½	?						
	11	F	57	Ictère	+	+	+												216						+	+	+		+			+							1 an	Bon							
	12	H	15	Ictère	+	+	+						+						370						+	+	+	+					+						4 ans ½	Assez bon							
	13	F	29	Diarr. sangl.	+	+	+	+				+	+						544						+	+	++		+										2 ans	Bon							
	14	F	13	Ictère	+	+	+							+					900						+	+	+		+										2 ans	† Pneumonie Insuf. hépatiq.							
	1	H	30	Ictère	+	+	+																									+															
PAGE (41)	2	H	28	Ictère	+	+	0																																								
	1	H	14	R A A	+	++	+			+		+	+	+					0%						++		+		+												7 ans ½	Bon					
	2	F	15	Diarr. sangl.	+	+					+	+	+	EN	+	Diarr. sangl.	24				24%	74%			++		+		+	+	douteuses										6 ans	Bon					
	3	F	11	Purpura rhum.	+	+	+	+			+	+								15%					++	+	+		+	douteuses										5 ans	Bon						
ROBSON (43)	4	F	27	Prurit.Ictère	+	++	0			+		+	+		Avort. spont.	335				35%	90%			++	0	0		+													4 ans	† Coma hépatique					
	1	H	32	Ictère	+	+		+			+	+	++	+	Pleurésie Péricardite																+	atypiques		+													
SHIPTON (50)	1	F	22	Ictère	+																																										
UPJOHN (54)	1	F	13½	Adénop.cerv. Arthralgies	+	+					+		+	EN	+																																
WILKINSON (56)	1	F		Hypothyroïde Ictère	+										Aménorrhée																																
* Observation de Joske																																															

* Observation de Joske

CLINIQUE DE L'HEPATITE LUPOIDE

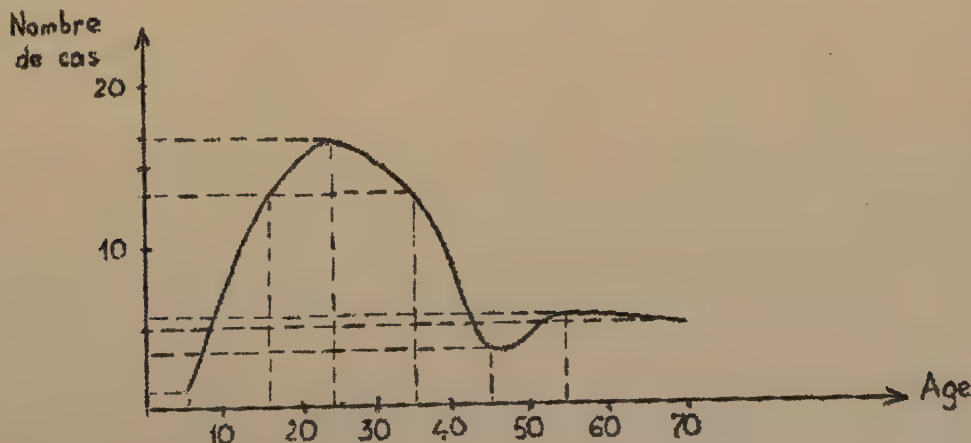
D'après les 58 cas que nous avons analysés, proposés ou non par les différents auteurs comme "hépatites lupoïdes", nous pouvons tenter de préciser les données cliniques, biologiques, évolutives de ce syndrome.

I- TABLEAU CLINIQUE

- Age. - On relève :

- 1 cas chez un enfant de moins de 10 ans ;
- 13 cas de 10 à 20 ans ;
- 17 cas de 20 à 30 ans ;
- 13 cas de 30 à 40 ans ;
- 3 cas de 40 à 50 ans ;
- 6 cas de 50 à 60 ans ;
- 5 cas au-dessus de 60 ans.

On voit qu'il existe un maximum de fréquence très net de la maladie entre 20 et 30 ans. Les 3/4 des cas surviennent entre 10 et 40 ans.



- Sexe : 45 des 58 malades sont des femmes, soit 80 %.
On retrouve à peu près la même prédominance féminine que dans le lupus.

- Manifestations initiales :

- Dans 26 cas sur 58 la maladie a débuté par un ictère. Il existait parfois une notion d'épidémicité, permettant d'évoquer une hépatite virale (JOSKE, ROBSON) ; ailleurs, on retrouvait une phase pré-ictérique, marquée par des douleurs abdominales, des vomissements, des arthralgies, une asthénie (1, 2, 20, 26, 31, 36, 41). Ceci 13 fois sur 26.

Dans deux cas, une transfusion avait été faite deux mois avant l'apparition de l'ictère (31, 20).

Enfin, dans 11 cas sur 26, le début de l'ictère était totalement insidieux et il apparaissait d'emblée comme chronique. A noter, 5 fois une imprégnation éthylique, mais dans 3 de ces cas, l'ictère était apparemment viral.

- La maladie peut également débiter par des douleurs articulaires prolongées, souvent appelées arthrite chronique évolutive : 14 fois sur 58 (4, 31).

Souvent, les douleurs articulaires précèdent de plusieurs semaines ou même plusieurs mois, l'apparition de l'ictère.

- La manifestation initiale était une infection respiratoire supérieure ou pulmonaire dans 5 cas sur 58. Elle était associée dans un cas de Bartholomew à un rash facial.

- Enfin, plus rarement, la maladie débutait par :

- . une diarrhée sanglante (3 cas sur 58) (23) ;
- . des manifestations hémorragiques (3 fois sur 58) (4,7,41) ;
- . une fièvre inexpiquée (3 fois sur 58) (31) ;
- . par des adénopathies cervicales (2 fois sur 58) (2, 54) ;
- . un syndrome de Sjogren (2 fois sur 58) (31) ;
- . des signes rénaux (2 fois sur 58) (4,5) ;

- . l'ictère était associé dans deux cas à une hypothyroïdie (16, 56) ;

- . dans deux cas, la maladie débutait par un accouchement prématuré ou un avortement spontané (4, 26) ;

- . une fois par un prurit isolé (41) ;

- . une aménorrhée (10) ;

- . une hépatomégalie (il s'agit en fait d'une malade de MACKAY porteuse d'une tumeur de Kruckenberg).

II- PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES A LA PERIODE D'ETAT

- Le signe essentiel est encore l'ictère, présent 52 fois sur 58.

Il s'accompagne d'une hépatomégalie dans 49 cas, d'une splénomégalie dans 43 cas.

On note de plus 17 fois l'existence d'une ascite, 17 fois celle d'angiomes stellaires. Dans 9 cas, l'évolution a été marquée par des hémorragies digestives dues à des varices oesophagiennes.

- Des signes systémiques sont fréquemment notés :

- . 43 fois sur 58 il existait une fièvre intermittente ;

- . 43 fois des signes articulaires : soit douleurs poly-articulaires, soit véritable arthrite avec parfois épanchement intra-articulaire (4) ;

- . 25 fois sur 58, des signes cutanés sont signalés au cours de l'évolution : 4 fois il s'agissait d'une éruption faciale en vesperilio (4, 35, 43) ;

- . 3 fois il s'agissait d'un érythème noueux (31, 41, 54)

Dans les autres cas l'éruption n'avait rien de caractéristique.

- . 20 fois, on note des signes rénaux : albuminurie modérée, parfois hématurie. Ces signes sont presque toujours à

l'arrière plan ; une fois seulement (31), ils sont considérés comme cause directe de la mort.

- . 11 fois est apparue une pleurésie.
- . 7 fois une péricardite.
- . 8 fois une anémie hémolytique (le test de Coombs était positif dans deux cas).

Beaucoup plus rarement ont été notés :

- . une colite ulcéreuse (3 fois) (36, 41) ;
- . un syndrome de Sjogren (2 fois) (31) ;

Dans cette série scandinave, il a été signalé 4 fois sur 10 ;

- . des signes hémorragiques (épistaxis, purpura) 4 fois ;
- . une phlébite du membre supérieur (1 fois) (29) ;
- . une sclérodermie (1 fois) (36) ;
- . un syndrome de Raynaud (1 fois) (31) ;
- . une amaurose transitoire (1 fois) (3) ;
- . des opacités pulmonaires (1 fois) (31) ;
- . une sinusite avec infiltration lympho-plasmocytaire (1 fois) (31).

Plusieurs auteurs notent des signes hormonaux (4, 6, 10, 24, 34, 56) :

- . aménorrhée très fréquemment ;
- . obésité, acné, vergetures ;
- . parfois hirsutisme.

Plusieurs fois on note une interruption de grossesse (4, 26, 29, 41).

Rappelons les deux cas s'accompagnant d'hypothyroïdie.

III- BIOLOGIE

1°- Il existe constamment une atteinte importante des fonctions hépatiques.

- La bilirubine est variable : le plus souvent modérément augmentée aux alentours de 30 à 50 mg/l (bilirubine en majeure partie directe). Parfois presque normale, rarement elle atteint 200 à 300 mg (2, 4, 41).

- On a peu de renseignements sur les lipides sanguins totaux et sur le cholestérol : sur les 8 fois où il a été examiné il était normal 5 fois, bas 2 fois, élevé 1 fois.

Les autres tests biliaires B.S.P. et phosphatases alcalines sont plus ou moins perturbés, mais leur étude n'apporte rien de significatif.

- Les perturbations cellulaires : on a des renseignements sur le taux des transaminases S.G.O.T. étudié 11 fois. APPELBAUM trouve 2 fois des taux très élevés : 2000 U et 6000 U MACKAY trouve des taux plus modérément augmentés : entre 100 et 500 U, 1'un de 900 U ; 3 sont normaux.

Surtout MACKAY, O'BRIEN et GOBLE étudiant chez cinq malades l'effet du traitement cortisonique, observent une chute significative des transaminases dès le début du traitement.

- Le complexe prothrombique a été peu étudié : en fait, ont été notés surtout des taux de prothrombine ou des temps de prothrombine, sans témoin. Il est habituellement légèrement pathologique (aux environs de 50 %).

Ce sont les signes inflammatoires qui sont les plus significatifs :

Les réactions de floculation (thymol, céphaline, cholestérol, Hanger, Takata Ara, Gros) sont constamment très positives ++++. Elles ne sont négatives que dans un cas de GOLDGRABER

(hépatite cholangiolitique) où d'ailleurs, au cours de l'évolution, elles deviennent légèrement positives.

- L'étude des protides sanguins apporte également des renseignements précieux. Ils sont habituellement élevés, aux dépens des globulines, alors que l'albumine est normale ou basse. Et surtout cette augmentation est due en majeure partie à une hypergammaglobulinémie tout à fait caractéristique.

Elle a été chiffrée 39 fois : 27 fois, elle dépassait 30 g/l pour atteindre parfois des taux de 50-70, voire 90 g/l. Elle n'a jamais été inférieure à 19 g/l.

- La vitesse de sédimentation est presque constamment accélérée. Elle est en moyenne de 80 à la première heure, atteignant parfois 150 ; exceptionnellement elle peut être normale.

- Il est intéressant, dans ce syndrome évoquant de si près une maladie de système du type lupus érythémateux, d'étudier les réactions sérologiques de la syphilis. Cette étude a été pratiquée 17 fois. Une fausse réaction positive a été observée 7 fois soit dans la même proportion que dans le lupus érythémateux disséminé où l'on observe des fausses réactions positives dans plus d'un tiers des cas.

Il faut cependant souligner que 5 de ces 7 réactions positives ont été obtenues chez des malades de BARTHOLOMEW dont l'histoire clinique riche en signes systémiques évoquait assez fortement un lupus.

IV- L'HISTOLOGIE DE L'HEPATITE LUPOIDE

Si elle témoigne d'une atteinte hépatique grave, elle n'apporte aucun argument en faveur de l'autonomie de la maladie.

Elle a été étudiée 47 fois et n'a été trouvée normale qu'une seule fois (APPELBAUM).

On dispose d'études faites par ponctions biopsies et par autopsie.

Les examens pratiqués par ponction-biopsie mettent le plus souvent en évidence des signes d'hépatite chronique évolutive" (MACKAY), c'est à dire qu'à la nécrose cellulaire avec signes de régénération, s'ajoute une intense prolifération de cellules mononucléées.

Les cellules : lymphocytes, plasmocytes, histiocytes, prédominant au niveau des espaces portes, elles infiltrent également le parenchyme hépatique adjacent. Elles forment parfois de véritables follicules avec centre germinatif (MACKAY).

Ailleurs, l'aspect réalisé est celui de la cirrhose multi-nodulaire ou cirrhose "post-nécrotique" des Anglo-Saxons (terme d'ailleurs discuté par MACKAY). L'architecture lobulaire a totalement disparu. De larges bandes fibreuses séparent des nodules de régénération. De nombreuses cellules contiennent du pigment et des thrombi biliaires.

Il existe une prolifération de néo-canalicules biliaires.

Ces deux aspects correspondent vraisemblablement à deux stades évolutifs de la même maladie. En effet, les biopsies itératives pratiquées par plusieurs auteurs (MACKAY, PAGE, BEARN, BARTHOLOMEW), ont montré la diminution progressive de la nécrose et de l'infiltration lympho-plasmocytaire et l'organisation fibreuse de la réticuline.

A l'autopsie : le foie est jaune, parfois petit : 900 grammes (5 - 26); parfois gros : 4 kg (2).

Il est nodulaire, les nodules sont de taille variable, de quelques millimètres à quelques centimètres.

L'aspect microscopique est celui de la cirrhose "post-nécrotique" ou post-hépatitique.

Dans de rares cas (26, 36), on note de plus une stéatose importante en relation probable avec un éthylisme chronique.

DANS UN SEUL CAS (ARONSON), on retrouve dans le foie des lésions évocatrices du lupus : corps pourpres ressemblant aux corps hématoxyliques de Gross.

Aucun auteur ne retrouve de nécrose fibrinoïde, ni de lésions péri-artérielles.

Enfin dans les 23 cas où une autopsie complète a été pratiquée à la recherche de lésions systémiques caractéristiques (corps de Gross, lésions spléniques péri-artérielles, wire-loop) celles-ci n'ont JAMAIS été constatées (2, 3, 4, 7, 10, 26, 31, 34).

Cependant BARTHOLOMEW note 6 fois sur 6 une prolifération modérée des cellules endothéliales glomérulaires (1 fois il existe un épaississement localisé de la membrane basale).

Cette même lésion non spécifique est notée 2 fois par MACKAY.

SIGNES BIOLOGIQUES DE LA SERIE LUPIQUE

- Dans 48 cas sur les 56 où elles avaient été recherchées, on a trouvé des cellules de Hargraves. Rappelons-en rapidement la définition : ce sont des leucocytes polynucléaires ayant phagocyté une masse homogène d'origine nucléaire, sans structure, ne contenant aucune portion de cytoplasme. Cette masse se colore en rose violacé par le May-Grünwald-Giemsa, est Feulgen +, vert de méthyl -.

2 autres aspects peuvent s'observer :

- les rosettes : agglutination de leucocytes normaux autour d'une masse nucléaire ; cet aspect a la même valeur que la cellule de Hargraves (42). ;

- la nucléophagocytose ou "tart cell" : cet aspect où l'inclusion n'est pas rigoureusement homogène est beaucoup plus banal et sans valeur formelle. Il a été fréquemment observé dans l'intervalle des poussées évolutives.

- Dans 24 cas sur 48, les cellules "LE" n'ont été retrouvées qu'à un seul examen, et souvent on ne notait sur la lame que de rares cellules ou même une seule cellule (34, 10).

- Dans 22 cas sur 48, la recherche a été positive à plusieurs reprises.

- Enfin, dans 2 cas, elle a été positive tout au long de l'évolution (2, 26).

- Le facteur d'Hazerick n'a été recherché que par 3 auteurs (43, 54, 56) : il était présent dans les 3 cas.

- L'étude de la B₁A globuline à l'immuno-électrophorèse et la recherche des anticorps anti D.N.A. n'ont pas été pratiquées, sinon dans nos 2 cas personnels où le résultat a été négatif.

- AJOUTONS A CES EXAMENS la réaction mise au point par MACKAY et GAJDUSEK : l'A.I.C.F. (auto-immune-complément fixation). Ces auteurs mettent en présence des tissus variés, hépatique surtout, mais également rénal, splénique, pulmonaire, thyroïdien, pancréatique, etc... avec différents types de sérums :

- . des sérums de sujets normaux ;
- . des sérums de sujets porteurs de maladies variées, en particulier : infarctus du myocarde, brûlures étendues, septicémies ;
- . des sérums de sujets porteurs d'affections hépatiques diverses : hépatite virale aiguë, hépatite chronique évolutive, cirrhose nutritionnelle, cirrhose biliaire primitive, hépatite lupoïde ;
- . des sérums de sujets porteurs de collagénoses : essentiellement de lupus érythémateux disséminé ;
- . des sérums de dysprotéïnémies : myélomes multiples, macroglobulinémie.

Il s'agit donc d'une réaction du type fixation du complément, cherchant à mettre en évidence la présence d'anticorps anti-tissu hépatique (ou rénal, splénique, etc...) dans le sérum de ces divers sujets).⁽¹⁾

(1) D'autres auteurs, auparavant ou en même temps, ont tenté de mettre en évidence des auto-anticorps anti-foie par la méthode de la fixation du complément : FIESSINGER dès 1908 dans le sérum de 13 cirrhotiques (18) ; EATON, MURPHY et HANDFORD en 1944 dans le sérum de soldats américains atteints d'hépatite de la seringue (17) ; DAUSSET et MARCHAL, en 1958, chez un malade porteur de volumineux lymphomes hépatiques (15).

MACKAY et GAJDUSEK (19, 35) obtiennent :

- 3 % de résultats positifs chez les sujets normaux ;
- 5 % chez les sujets porteurs d'affections diverses ;
- dans les affections hépatiques, ils obtiennent :

33 % de taux faibles dans l'hépatite virale aiguë et la réaction se négative à la guérison ; 40 % de résultats faiblement positifs dans la cirrhose nutritionnelle (ou éthylique), des taux à peine supérieurs dans l'hépatite chronique évolutive ; 80 % de résultats fortement positifs dans l'hépatite lupoïde ;

- 80 % également dans le lupus érythémateux disséminé ;
- ils observent 20 % de taux positifs dans les dysprotéinémies.

Les auteurs considèrent que cette réaction est en faveur de la présence d'auto-anticorps anti-hépatiques dans le sérum des malades porteurs d'une hépatite lupoïde ou d'un lupus.

Il y a deux réserves importantes à faire quant à la signification de cette réaction :

- Il n'y a pas de corrélation entre le taux des anticorps et l'activité lésionnelle, des taux élevés pouvant coïncider avec des périodes de rémission clinique et des taux bas avec des poussées évolutives.

- Ces anticorps ne sont pas spécifiques : des résultats positifs ont été obtenus en utilisant comme antigène d'autres tissus que le tissu hépatique, en particulier avec le tissu rénal. Et ceci aussi bien dans l'hépatite lupoïde que dans le lupus.

Toutefois, cette réaction met en évidence l'existence d'anticorps anormaux dans l'hépatite lupoïde et souligne sa parenté avec le lupus.

(Rappelons à ce sujet l'observation de DONIACH, ROITT et HUDSON où une jeune femme porteuse d'une thyroïdite de Hashimoto et

d'une cirrhose, a un test de précipitation à la thyroglobuline positif, une fixation du complément positive avec le tissu thyroïdien, et avec le tissu hépatique. Son sérum réagissait aussi mais plus faiblement avec le tissu rénal et cortico-surrénalien)

TERRAIN

On retrouve, dans l'hépatite lupoïde, comme dans le lupus érythémateux disséminé, une assez forte proportion d'antécédents allergiques : Il existait 12 fois sur 58 une hypersensibilité au soleil, aux médicaments, aux transfusions, parfois un asthme ou un eczéma (4, 31, 41).

D'autre part, un facteur familial a été mis en évidence chez 3 malades de KROOK. Deux de ces malades sont socurs et ont une nièce qui a une hypergammaglobulinémie franche. Le troisième a deux frères qui sont atteints de polyarthrite chronique évolutive.

On connaît d'ailleurs la possibilité de cas familiaux de lupus (13, 32).

T R A I T E M E N T

Sauf dans les cas antérieurs à 1953, la corticothérapie a toujours été utilisée, soit dans 35 cas sur 58.

Ont été utilisés l'A.C.T.H., la cortisone et tous les dérivés plus récents (Prednisone, Prednisolone, Triamcinolone, Hydrocortisone par voie veineuse, etc...)

Les doses employées étaient variables, les dosages les plus fréquemment utilisés étaient : 100 mg de cortisone, ou 20 à 30 mg de prednisolone par jour.

La durée du traitement était également variable, allant de quelques jours à plusieurs mois, voire plusieurs années.

Le traitement était interrompu, puis repris lors des rechutes ou au contraire donné en permanence.

Nous avons en fait peu de renseignements sur la conduite exacte du traitement dans la plupart des cas.

Nous préférons reproduire le schéma de traitement proposé par MACKAY sur la base de son expérience de 19 hépatites lupoïdes (38).

- Il donne comme dose d'attaque 20 à 30 mg de prednisolone par jour.

- Puis il diminue progressivement les doses lorsqu'une amélioration apparaît.

- Il propose de prendre comme test de l'efficacité du traitement le taux des transaminases, qui doit revenir à la normale. Il considère la chute brutale observée parfois dès le début du traitement comme le signe de cette efficacité à court terme.

- Par contre, il est plus difficile de juger de l'efficacité du traitement cortisonique à long terme. MACKAY a traité 15 malades sur 19 par la corticothérapie, tous pendant 3 mois au moins, certains pendant plus de 4 ans, à doses continues ou discontinues.

- Sur les 15 :

- . 2 ont été très améliorés et sont en bonne santé ;
- . 5 ont été moyennement améliorés (4 sont encore vivants) ;
- . 5 peu améliorés (1 seul d'entre eux est encore vivant) ;
- . chez 3 malades, la cortisone est restée sans effet : ils sont décédés tous 3.

MACKAY traite 3 mois, puis il tente de baisser progressivement les doses et de passer au traitement discontinu.

Si les signes cliniques réapparaissent ou si les fonctions hépatiques (en particulier le taux des transaminases) redeviennent anormales, il reprend le même traitement pour une nouvelle durée de 3 mois.

Le traitement par les anti-paludéens de synthèse a été peu utilisé : MACKAY signale que la chloroquine a fait disparaître rapidement une éruption faciale en ailes de papillon chez une de ses malades.

L'EVOLUTION DE LA MALADIE, si l'on reprend l'ensemble des observations étudiées, s'est effectuée de la façon suivante:

- vers la guérison complète : elle n'a été observée que dans un seul cas (APPELBAUM) avec contrôle histologique ;
- vers la stabilisation des lésions avec un état clinique satisfaisant ; dans 14 cas sur 51 ;
- vers une aggravation progressive dans 11 cas ;
- vers la mort dans 23 cas sur 51.

Celle-ci est survenue dans un tableau d'insuffisance hépatique dans 20 cas.

Ce n'est que dans 3 cas qu'elle a été attribuée à une autre cause : collapsus, défaillance cardiaque, insuffisance rénale (4, 31, 36).

On observe donc : une stabilisation dans 1/3 des cas, une aggravation progressive dans 1/4 des cas, et dans la moitié des cas une évolution vers la mort dans un délai de 4 à 6 ans en moyenne.

L'évolution dépasse rarement 10 ans (2, 6, 31).

Elle est parfois extrêmement rapide, ne dépassant pas quelques mois (36, 7, 4).

EXISTE-T-IL QUELQUES ELEMENTS PERMETTANT DE PORTER UN PRONOSTIC ?

Ni l'âge, ni l'importance de l'hépto-splénomégalie, ni l'existence de signes systémiques précoces ne constituent des facteurs de gravité, de même que l'accélération de la vitesse de sédimentation, ou l'importance des perturbations initiales des fonctions hépatiques.

On ne peut tirer aucun argument pronostic du taux des gammaglobulines. En effet, parfois très élevé au début, il peut diminuer ensuite, ainsi que l'albumine plasmatique.

Par contre, la constatation précoce d'une ascite et de varices oesophagiennes constitue un argument de mauvais pronostic, ainsi que la constatation histologique d'une cirrhose post-nécrotique constituée.

Surtout l'absence d'action de la cortisone ou la rapidité de la rechute dès son interruption peuvent être considérés comme des signes très péjoratifs.

D I S C U S S I O N

AUTONOMIE ET FRONTIERES DU SYNDROME

Le concept initial d'hépatite lupoïde mérite d'être bien circonscrit.

Nous voyons apparaître dans la littérature plusieurs tableaux :

L'HEPATITE LUPOIDE COMPLETE, TYPE "MACKAY"

Elle survient chez la femme jeune.

Son début est parfois aigu, il s'agit apparemment d'un ictère viral, ou d'une hépatite post-transfusionnelle. Parfois il est insidieux, s'étendant sur plusieurs mois.

Le signe essentiel est l'ictère, qui s'accompagne d'une hépato-splénomégalie, d'angiomes stellaires. L'évolution est volontiers cirrhogène, marquée par l'apparition d'une ascite, de varices oesophagiennes.

Il existe fréquemment des signes endocriniens : aménorrhée, obésité, acné, vergetures.

Surtout, dès le début, ou le plus souvent lors de la première rechute, on est frappé par l'apparition d'accès fébriles inexpliqués, par l'importance des signes articulaires (parfois véritable polyarthrite) et plus rarement par l'apparition d'autres signes évocateurs de la série lupique : éruption faciale, péricardite, pleurésie, anémie hémolytique, atteinte rénale.

Le laboratoire déjà orienté par l'élévation inhabituelle des gammaglobulines et de la vitesse de sédimentation, par les tests de floculation très positifs, parfois par des réactions sérologiques de la syphilis faussement positives, donne la clé du diagnostic par la découverte des cellules de Hargraves.

L'évolution se fait avec des alternatives de poussées et de rémissions, vers la cirrhose "post-nécrotique".

L'histologie hépatique qui, au début, montre des signes "d'hépatite chronique évolutive" avec infiltration lympho-plasmocytaire des espaces portes, nécrose cellulaire et fibrose débutante, permet de suivre cette évolution vers la cirrhose.

La maladie évolue vers l'insuffisance hépatique en 4 à 6 ans; les signes systémiques s'ils existent, restent toujours au second plan.

Dans la littérature, 42 observations sur les 58 que nous avons analysées correspondent à ce concept restreint :

- ANDERSSEN (1).
- APPELBAUM (1).
- BARTHOLOMEW (1, 3, 5, 7).
- BEARN (1).
- BETTLEY (1).
- Cas du Massachussets General Hospital (1).
- DONIACH (1).
- GREEN (1).
- HELLER (1, 2).
- JOSKE (1).
- KROOK (1, 2, 6, 7, 10).
- MACKAY (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14).
- NEUMAN (1, 2).
- PAGE (1, 2, 3, 4).
- ROBSON (1).
- SHIPTON (1).
- UPJOHN (1).
- WILKINSON (1).

Notre observation n°1 entre dans ce cadre.

HEPATITE SUBAIGUE AVEC CELLULES DE HARGRAVES, sans signes inflammatoires.

Une seule observation (20) entre dans ce cadre. La malade qui avait initialement des tests inflammatoires négatifs, a d'ailleurs vu ceux-ci devenir légèrement positifs au cours de l'évolution.

HEPATITE SUBAIGUE AVEC EVOLUTION INFLAMMATOIRE PROLONGEE, mais sans cellules de Hargraves.

Ce type d'hépatite n'entre pas, en principe, dans le cadre de la discussion, puisque la définition même de l'hépatite "lupoïde" implique la présence de cellules de Hargraves. Cependant de nombreux auteurs (2, 3, 6, 31, 41) ont associé dans leurs publications des observations qui leur paraissaient comparables, malgré l'absence des cellules "LE" dans certaines d'entre elles.

Quels sont alors les critères qui pourraient faire envisager un diagnostic d'hépatite lupoïde sans cellules de Hargraves ?

MACKAY (37) a défini 5 caractères propres selon lui à tout processus immunologique et qui sont présents dans l'hépatite lupoïde :

- l'hypergammaglobulinémie supérieure à 20 g/l (dans la plupart des cas, elle dépasse nettement ce chiffre et nous proposons de ne tenir pour significative qu'une hypergammaglobulinémie de plus de 30 g/l.)

- la présence d'auto-anticorps circulants (dont le facteur "LE")

- l'infiltration lympo-plasmocytaire du foie ;

- l'action favorable de la corticothérapie.

- l'association à l'hépatite de lésions systémiques auxquelles on attribue une origine immunologique.

Ces critères sont d'inégale valeur. Toutefois, nous pensons que l'association de 4 d'entre eux pourrait suffire pour discuter le diagnostic d'hépatite "lupoïde".

En effet, une distinction basée uniquement sur la présence ou non de cellules de Hargraves est très artificielle.

Rappelons que dans le lupus lui-même, la recherche n'est positive que dans 70 à 90 % des cas selon les auteurs. MACKAY souligne que dans l'hépatite lupoïde, le phénomène "LE" est en général faible, les cellules "LE" sont peu nombreuses, elles doivent être recherchées souvent à plusieurs reprises.

Parmi les 58 observations de la littérature que nous avons retenues, 6 correspondent à ce type d'hépatite (2,3,31,41).

Notre 2ème observation appartiendrait au même groupe de malades.

CERTAINES HEPATITES LUPOIDES SEMBLANT EN FAIT DES L.E.D. à forme hépatique initiale ou prédominante.

Il est ici utile de rappeler la fréquence connue des localisations hépatiques au cours du lupus érythémateux disséminé.

- HARVEY (25) étudiant 138 lupus, trouve à l'examen histologique :

- 3 fois une cirrhose portale ;
- 2 fois des lésions vasculaires évoquant un lupus ;
- assez fréquemment une infiltration graisseuse et une nécrose cellulaire minime.

- SHEARN et PIROFSKY (49), sur 34 cas, observent :

- 15 fois une hépatomégalie ;
- 14 fois une splénomégalie ;
- 4 fois un ictère ;
- aucune cirrhose.

- ARONSON (3) étudiant 19 lupus, trouve des lésions minimes de dégénérescence graisseuse, d'infiltration péri-portale lympho-plasmocytaire, de congestion des veines centro-lobulaires.

- MACKAY (36) sur 19 lupus étudiés pour leurs manifestations hépatiques, observe :

- une hépatomégalie dans 40 % des cas ;
- un foie normal histologiquement 6 fois sur 19 ;
- 11 fois sur 19 il existait des altérations mineures (fibrose portale, lobulation avec néo-canalicules biliaires, stéatose, et une fois un granulome lymphocytaire) ;
- deux fois sur 19, on découvrait à la laparotomie une cirrhose multi-nodulaire silencieuse.

- KOFMAN (30) chez 25 lupiques, trouve :

- un ictère, 3 fois sur 25 ;
- une hépatomégalie 11 fois sur 25 ;
- une splénomégalie 5 fois sur 25.

Les réactions de floculation sont constamment perturbées (surtout le thymol test).

Les gammaglobulines sont élevées dans 90 % des cas.

Il existe une hyperbilirubinémie dans 1/4 des cas.

Les phosphatases alcalines et la B.S.P. sont à la limite de la normale.

Du point de vue histologique, aucune anomalie importante n'est observée. Seules existent quelques particularités dispersées : ilôts de nécrose focale, infiltration lymphocytaire des espaces portes, congestion, stéatose.

- Dans la littérature pédiatrique, COOK (13) sur 37 lupus observe : une perturbation des tests de floculation dans 90 % des cas, des foyers de nécrose focale dans 5 cas sur 14.

Si l'on reprend l'ensemble des cas de HARVEY, ARONSON, SHEARN, MACKAY, KOFMAN, en y adjoignant ceux de COOK qui leur sont comparables, on constate :

- que l'hépatomégalie est fréquente dans le lupus (près de la moitié des cas) ;

- qu'un ictère n'a été noté que 7 fois sur 272 ;

- que les tests de fonctionnement hépatique (bilirubine, phosphatases alcalines, BSP) sont à la limite de la normale ;

- que les réactions de floculation sont constamment perturbées, mais rapportées par tous les auteurs à l'élévation des gammaglobulines ;

- du point de vue histologique, on trouve :

5 cirrhoses sur 250 études histologiques ;

des anomalies minimales dans la moitié des cas environ : fibrose portale, infiltration lympho-plasmocytaire péri-portale, stéatose, congestion, îlots de nécrose focale.

Pas une seule fois les lésions hépatiques ne sont au premier plan. On ne trouve que 5 cirrhoses sur 250 lupus, soit une proportion de 2 %.

Ces faits constituent des arguments en faveur de l'existence d'une hépatite lupoïde, maladie autonome.

Il y a cependant une réserve importante à faire :

Certaines observations, de BARTHOLOMEW et de KROOK en particulier, ressemblent de bien près à des lupus authentiques. La survenue de l'hépatite, parfois tard dans l'évolution de la maladie, la multiplicité des signes systémiques de la série lupique, le terrain souvent particulier (femmes jeunes, hypersensibles à la lumière, aux médicaments, aux transfusions), inclineraient à penser qu'il s'agit là d'une forme rare de lupus à localisation hépatique.

Une observation de ROYER (44) nous paraît du même type : Chez un garçon de 11 ans, se développe un ictère avec hépatosplénomégalie, hypergammaglobulinémie, cellules "LE" et immunologie de lupus (abaissement de la B₁A globuline, présence d'érythro-agglutinines, leuco-agglutinines, thrombo-agglutinines)

Au cours de l'évolution, apparaissent des arthralgies, une anémie hémolytique, un purpura, un érythème facial, une hématurie, complétant le tableau d'une façon évocatrice. La mort est survenue après 2 ans I/2 d'évolution, malgré la corticothérapie.

Ces cas-frontières entre l'hépatite "lupoïde" et le L.E.D. plaident en faveur d'une étiologie commune aux 2 affections. Il n'est pas impossible que certaines hépatites lupoïdes voient leur tableau se compléter peu à peu, inclinant à modifier le diagnostic.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Ainsi regroupées en quatre formes cliniques, nous voyons se dessiner les frontières de l'hépatite "lupoïde" dans 2 directions :

- Du côté du lupus érythémateux disséminé : la localisation hépatique y est tout à fait exceptionnelle. Lorsqu'elle existe, elle est le plus souvent silencieuse, découverte d'histologie (les tests de floculation positifs ne faisant que traduire le trouble globulinique). Cependant, nous l'avons vu, d'indiscutables maladies lupiques à manifestations hépatiques initiales ou prédominantes posent de difficiles problèmes nosologiques.

En fait, on se trouve ramené à une question pour l'instant non résolue : quelles sont les limites nosologiques du "lupus" ?

Nous envisagerons plus loin les hypothèses pathogéniques actuelles concernant les maladies "auto-entretenuées".

- Du côté des hépatites chroniques inflammatoires :

Le diagnostic se pose peu avec les hépatites cholangiolitiques. Contexte, signes biologiques et histologiques y sont bien particuliers. Mais il en existe 2 observations avec cellules "LE" (20).

Les cirrhoses hyperprotidiques de WALDENSTROM-CATTAN (11). Elles surviennent chez la femme à la ménopause, il existe une tendance hémorragique avec ecchymoses et purpura, souvent une pigmentation cutanée.

Elles s'accompagnent d'une élévation des gamma-globulines (qui sont le plus souvent anormales : B₂M ou cryoglobulines) ; les tests de floculation sont très positifs.

Leur évolution est lente, leur étiologie inconnue.

Leur tableau est donc différent, évoquant plutôt une réticulose.

La cirrhose post-nécrotique de MOSSE-MARCHAND-MALLORY (33) : son substratum histologique est le même que celui de l'hépatite lupoïde. Mais l'absence d'hypergammaglobulinémie, de signes systémiques au cours de l'évolution, composent un aspect bien différent.

Surtout, il existe un groupe d'hépatites subaiguës du sujet jeune avec signes inflammatoires intenses et prolongés qui présentent beaucoup d'analogies avec l'hépatite lupoïde.

Une étude récente de WILLCOSX et ISSELBACHER (55) portant sur 33 cas, souligne :

- leur plus grande fréquence féminine (22 femmes pour 11 hommes) ;
- l'absence d'antécédents d'hépatite virale dans la plupart des cas ;
- la fréquence des troubles des règles chez la femme et des troubles hormonaux : acné, vergetures, obésité ;
- la fréquence des accès fébriles inexplicables (19 fois sur 22) ;
- des arthralgies (8 fois sur 22) ;
- de la colite ulcéreuse (5 fois sur 22) ;
- il existait constamment une hypergammaglobulinémie ;
- les tests de floculation étaient très positifs ;
- l'histologie montrait un aspect de cirrhose post-nécrotique ;
- l'évolution était mortelle en 3 ans 1/2 dans la plupart des cas.

- Chez 2 malades sont apparus des signes systémiques :
chez l'une, une myocardite, une glomérulonéphrite
chronique, des lésions dégénératives du système nerveux central;
chez l'autre, une péricardite.

- Les cellules "LE" ont été recherchées chez 4 malades.
Elles ont été retrouvées à un examen chez 2 d'entre elles.

Les auteurs refusent cependant le concept de maladie autonome.

Si l'on rapproche leur étude de celle de BEARN sur les cirrhoses des femmes jeunes (6), et de celle de PAGE étudiant 10 cas d'hépatite "plasmocytaire" (41), on obtient 69 observations d'hépatites subaiguës du sujet jeune (10 à 20 ans), dont le tableau est en fait celui de l'hépatite "lupoïde sans cellules de Hargraves". La distinction n'a d'ailleurs pas été faite par BEARN et PAGE dont nous avons utilisé certaines observations comme "lupoïdes".

Le diagnostic ne peut dépendre uniquement de la découverte de cellules de Hargraves, ce qui serait bien artificiel.
Il est vraisemblable que ces hépatites inflammatoires du sujet jeune sont en fait des "hépatites lupoïdes".

En dehors des critères proposés par MACKAY, pour les caractériser (cf chapitre précédent), elles pourraient être diagnostiquées par le test AICF de GAJDUSEK.

Nous voyons que, d'un côté comme de l'autre, nous nous trouvons ramenés au problème des maladies par "auto-immunisation" ou "auto-entretenuës".

Rappelons-en les hypothèses pathogéniques actuelles :
ce sont des maladies "avec" auto-anticorps et non "par" auto-anticorps. En effet, on pense actuellement que les auto-anticorps n'ont pas d'action pathogène et ne sont que le témoin de la maladie.

En faveur de cette hypothèse, le fait que les enfants nés de mère lupique soient indemnes malgré la présence dans leur sang de cellules "LE".

Le mécanisme de l'auto-immunisation serait cellulaire.

D'après la théorie de BURNET (9), des "cellules immunologiquement compétentes" disséminées dans l'organisme assumeraient la formation d'anticorps en réponse à divers stimuli.

(Signalons les expériences de COHEN (12), qui par la méthode des anticorps fluorescents, a pu mettre en évidence dans le foie, lors d'hépatites virales aiguës et de cirrheses, des gammaglobulines à l'intérieur de "cellules réticulo-endothéliales en transition vers les plasmocytes").

A la suite d'une mutation, ou chez certains sujets ayant un trouble primitif du système formateur des anticorps, un certain nombre d'agressions (action du soleil, hépatite virale), seraient suivies d'une réponse excessive et anarchique de ces cellules (C.I.C.) qui perdraient la tolérance immunitaire vis à vis d'un antigène normal.

Le processus immunologique évoluerait alors pour son propre compte.

Ceci rapproche l'hépatite lupoïde de diverses affections où un tel processus a été invoqué :

- polyarthrite chronique évolutive ;
- thyroïdite d'Hashimoto ;
- anémie hémolytique avec auto-anticorps, etc...

C O N C L U S I O N S

A propos de deux observations originales d'hépatites ictérogènes subaiguës associant une hyperglobulinémie considérable à un contexte clinique et biologique faisant évoquer un lupus érythémateux disséminé, nous avons entrepris l'analyse critique des observations antérieurement rapportées sous la dénomination d'hépatite "lupoïde".

Cette notion apparue pour la première fois en 1956 à l'occasion d'une série de 7 malades observés par MACKAY, a été ensuite reprise par de très nombreux auteurs, et nous en avons retenu 58 observations semblant s'inscrire dans le cadre initialement défini par MACKAY : il s'agit d'une hépatite de la fillette ou de la femme jeune dont le début aigu ou insidieux est analogue à celui d'une hépatite virale.

Les signes essentiels sont l'ictère et l'hépto-splénomégalie. Il existe fréquemment des signes endocriniens associés (aménorrhée, acné, vergetures).

L'atteinte des fonctions hépto-cellulaires est variable, mais souvent au second plan derrière l'importance des signes inflammatoires : il existe toujours en effet, une hyperprotidémie et une hypergammaglobulinémie considérables.

Dès le début, ou plus souvent lors des premières rechutes, apparaissent des signes inhabituels dans les hépatites : fièvre au long cours, manifestations articulaires, éruptions variées ; parfois ces signes sont franchement évocateurs d'un "lupus" : éruption faciale, atteinte rénale, anémie hémolytique polysérice.

La recherche de cellules "LE" est positive.

L'histologie montre au début des signes "d'hépatite chronique évolutive" avec infiltration lympho-plasmocytaire des espaces portes, nécrose cellulaire, fibrose débutante ; puis une cirrhose "post-nécrotique" se constitue.

La maladie évolue vers la cirrhose avec grande insuffisance hépatique mortelle en 4 à 6 ans.

Les signes systémiques, s'ils existent, restent toujours au second plan.

La corticothérapie améliore dans une certaine mesure le pronostic.

On peut retenir comme critères du diagnostic :

- la présence d'une hypergammaglobulinémie atteignant ou dépassant 30 g/l.,
- la présence d'auto-anticorps circulants, dont le facteur "LE" ;
- l'infiltration lympho-plasmocytaire du foie ;
- l'association à l'hépatite de manifestations systémiques ;
- l'action favorable de la corticothérapie.

Nous avons admis que 4 de ces caractères pourraient suffire pour évoquer le diagnostic d'hépatite lupoïde. On peut ainsi individualiser :

- une forme complète "type MACKAY" ;
- une forme avec cellules de Hargraves, mais sans signes inflammatoires ;
- une forme à type d'hépatite subaiguë inflammatoire, sans cellule de Hargraves ;
- une forme avec multiples localisations viscérales, particulièrement évocatrice d'un lupus érythémateux.

Les frontières nosologiques de ce syndrome sont discutées avec :

- les lupus érythémateux disséminés à manifestations hépatiques initiales ou prédominantes. Ceux-ci sont extrêmement rares, mais il existe des cas-frontières d'interprétation difficile ;
- les hépatites subaiguës inflammatoires :
 - . l'hépatite cholangiolitique ;
 - . la cirrhose hyperprotidique de CATTAN-WALDENSTRÖM ;
 - . la cirrhose de MOSSÉ-MARCHAND-MALLORY ;
 - . et enfin les cirrhoses inflammatoires des sujets jeunes.

Notre première observation semble s'inscrire dans le cadre de l'hépatite lupoïde complète "type MACKAY".

Notre deuxième observation s'inscrit dans le cadre de l'hépatite subaiguë inflammatoire, forme particulière de l'hépatite "lupoïde".

L'intérêt de notre première observation est qu'elle infirme le pronostic habituellement défavorable des hépatites de ce groupe.

Par contre, le devenir évolutif de notre deuxième observation semble encore autoriser les réserves pronostiques habituellement formulées pour les hépatites de ce type.

VU : LE DOYEN

L. BINET

VU : LE PRESIDENT

Maurice LELONG

VU : LE RECTEUR

ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- 1- ANDERSSSEN N. and SKJAEKGESTAD - Lupoid hepatitis.
Acta Med. Scand. 171, 385-389 (1962)
- 2- APPELBAUM J.J., JOB H. and KERN F. - Hepatitis associated
with disseminated lupus erythematosus.
Gastroenterology. 40, 766-771 (1961)
- 3- ARONSON A.R. and MONTGOMERY M.M. - Chronic liver disease
with a lupus erythematosus-like syndrom.
A.M.A. Arch. Int. Med. 104, 544-552 (1959)
- 4- BARTHOLOMEW L.G., HAGEDORN A.B., CAIN J.C. and BAGGENSTOSS A.H.
Hepatitis and cirrosis in women with positive clot-tests for
lupus erythematosus.
New England J. Med. 259, 947-956 (1958)
- 5- BARTHOLOMEW L.G., CAIN J.C., BAGGENSTOSS A.M. and HAGEDORN A.B.
Further observations of hepatitis and cirrhosis in young
women with positive clot tests for lupus erythematosus.
Gastroenterology. 39, 730-736 (1960)
- 6- BEARN (A.G.), KUNKEL (H.G.), SLATER (R.J.) - The problem of
chronic liver disease in young women.
Am. J. Med. 21, 3-15 (1956)
- 7- BETTLEY (F.R.) - The "LE cell" phenomenon in active chronic
vital hepatitis.
Lancet 2, 724 (1955)
- 8- BONGIOVANNI (A.M.) and EISENMENGER (W.J)
Adrenal cortical metabolism in chronic liver disease.
J. of Clin. Endoc. 11, 152-172 (1951).
- 9- BURNET (F.M.) - The clonal selection theory of acquired im-
munity.
Cambridge and Vanderbilt University Presses (1959).
- 10- Cases records of the Massachussetts General Hospital.
New Engl. J. Med. 264, 89-93 (1961).
- 11- CATTAN (R), CARASSO (R), VESIN (P) et BURTEN (P) - Les cir-
rhoses avec hyperprotidémie d'étiologie inconnue.
Revue int. Hépatol. 1, 33 (1957)

- 12- COHEN (S), OHTA (G), SINGER (E.J) and POPPER (H) - Immuno-
cytochemical study of gammaglobulin in liver in hepatitis
and post necrotic cirrhosis.
J. Exper. Med. 111, 285 (1960).
- 13- COOK(C.D.), WEDGWOOD(R.J.P.), CRAIG(J.M.), HARTMAN (J.R.) and
JANEWAY (C.R) - Systemic lupus erythematosus.
Pediatrics. 26, 570-585 (1960).
- 14- DAMESHEK W. - What is systemic lupus ?
A.M.A. Arch. Int. Med. 106, 162 (1960).
- 15- DAUSSET J. et MARCHAL G. - Cirrhose hépatique avec une sub-
stance sérique anti-foie. Immunopathologie. Ier symposium
international (1958) pp 113-130
Berns Schwabe et Co. Verlag Basel-Stuttgart
- 16- DONIACH (D), ROITT (I.M) and HUDSON (R.V) - Thyroïdite d'auto-
immunité associée aux affections hépatiques.
Rev. Méd. Chir. Mal. Foie. 34, 287-298 (1959).
- 17- EATON(M.D.), MURPHY (W.D.) and HANDFORD (V.L.) - Heterogenetic
antibodies in acute hepatitis.
J. Exp. Med. 79, 539-557 (1944).
- 18- FIESSINGER (N.) - Des anticorps hépatiques chez les sujets
atteints de lésions hépatiques en évolution.
J. Physiol. Path. Gén. 10, 657-671 (1908).
- 19- GAJDUSEK (D.C.) - An"auto-immune" reaction against human
tissue antigens in certain acute and chronic diseases.
A.M.A. Arch. Int. Med. 101, 9-29 (1958).
- 20- GOLDGRABER (M.B.) and KIRSNER (J.B.) - Use of adrenal steroids
in subacute and chronic cholangiolitic hepatitis.
A.M.A. Arch. Int. Med. 103, 354-368 (1959).
- 21- GOLDGRABER(M.B.)and KIRSNER(J.B.) -
The hypersensitive state and the liver.
Am. J. Med. Sc. 241, 109 (1961).
- 22- GOOD (R.A.) and PAGE (A.R.) - Fatal complications of virus
hepatitis in 2 patients with agammaglobulinemia.
Am. J. Med. 29, 804 (1960).
- 23- GRAY, MACKAY (I.R.), TAFT (L.I.), WEIDEN (S.) and WOOD (I.J.)
Hepatitis, colitis and lupus manifestations.
Am. J. Dig. Diseases, 3, 481-491 (1958).

- 24- GREEN (P.) and RUBIN (L.) - Amenorrhea as a manifestation of chronic liver disease.
Am. J. Obst. Gynec. 78, 141-146 (1959).
- 25- HARVEY (A.M.), SHULMAN (L.E.), TUMULTY (P.A.), CONLEY (C.L.) and SCHOENRICH (E.H.) - Systemic lupus erythematosus.
Medicine, 33, 4 (1954).
- 26- HELLER (P.), ZIMMERMAN (H.J.), ROZENGVAIG (S.), and SINGER (K) - The "LE cell" phenomenon in chronic hepatic disease.
New Engl. J. Med. 254, 1160-1165 (1956).
- 27- HUNTER (F.M.), SPARKS (R.D.) and SALZMAN (R.T.) - Auto-agglutinins in hepatic disease.
Gastroenterology. 39, 394-403 (1960).
- 28- HUTCHINGS (H.E.) and WIGLEY (R.A.D.) - Lupoid hepatitis.
New Zealand J. Med. 58, 12 (1959).
- 29- JOSKE (R.A.) and KING (W.E.) - The "LE cell" phenomenon in active chronic viral hepatitis.
Lancet. 2, 477-480 (1955).
- 30- KOFMAN (S.), JOHNSON (G.) and ZIMMERMAN (H.J.) - Apparent hepatic dysfunction in lupus erythematosus.
A.M.A. Arch. Int. Med. 95, 669-676 (1955).
- 31- KROOK (H.) - Liver cirrhosis in patients with a lupus erythematosus-like syndrom.
Acta Med. Scand. 169, 713-726 (1961).
- 32- LEONHARDT (T.) - Familial hypergammaglobulinemia and systemic lupus erythematosus.
Lancet. 11, 1200-1203 (1957).
- 33- MACDONALD (R.A.) and MALLORY (G.K.) - The natural history of post-necrotic cirrhosis.
Am. J. Med. 24, 334-357 (1958).
- 34- MACKAY (I.R.), TAFT (L.I.) and COWLING (D.C.) - Lupoid hepatitis.
Lancet 2, 1323-1326 (1956).
- 35- MACKAY (I.R.), and GAJDUSEK (D.C.) - An "auto-immune" reaction against human tissue antigens in certain acute and chronic diseases.
A.M.A. Arch. Int. Med. 101, 30-46 (1958).

- 36- MACKAY (I.R.), TAFTL (I.) and COWLING (D.C.) - Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. Lancet, 1, 65-69 (1959).
- 37- MACKAY (I.R.) - The problem of persisting destructive disease of the liver. Gastroenterology, 40, 617 (1961).
- 38- MACKAY (I.R.) and WOOD (I.J.) - Auto-immunity in liver disease. Progress in liver disease. Popper and Schaffner Ed. Grune et Stratton. pp 39-55 (1961).
- 39- NEUMAN (M) et CARUNTU (V.)- Hépatites chroniques actives avec phénomène "LE" Rev. Int. Hépat. 8, 177-182 (1958).
- 40- O'BRIEN (E.N.), GOBLE (A.J.), and MACKAY (I.R.) - Plasma-transaminase activity as an index of the effectiveness of cortisone in chronic hepatitis. Lancet 1, 1245-1249 (1958).
- 41- PAGE (A.R.) and GOOD (R.A.) -"Plasma-cell" hepatitis with special attention to steroid therapy. A.M.A. J. Dis. Child. 99, 288-314 (1960).
- 42- ROBINEAUX (R.), BUFFE (D.) et KOURILSKY (R.) - Recherches sur la formation de la cellule de Hargraves. Ann. Inst. Pasteur, 91, 109 (1956).
- 43- ROBSON (M.D.) - Systemic lupus erythematosus complicating chronic liver disease. Guy Hosp. Rep. 108, 438-443 (1959).
- 44- ROYER (P.) - Le lupus érythémateux de l'enfant Semaine Hop. Paris, 1, 40-45 (1962).
- 45- RUSSEL (J.) and BLATTNER(M.D.)- Complications of viral hepatitis. J. Pediatrics 58, 596-599 (1961).
- 46- SAINT (E.G.); KING (W.E.), JOSKE (R.A.), and FINCKH (E.S.) - The course of infectious hepatitis with special reference to prognosis and the chronic stage. Austr. Ann. Med. 2, 113-127 (1953).
- 47- SELIGMANN (M.) et HANAU (C.) - Etudes immuno-électrophorétique du sérum des malades atteints de lupus érythémateux disséminé. Rev. Hématologie. 13, 239 (1958).

- 48- SELIGMANN (M.) - Etudes immunologiques sur le lupus érythémateux disséminé.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. 3, 239 (1958).
- 49- SHEARN (M.A.) and PIROFSKY (B.) - Disseminated lupus erythematosus. Analysis of 34 cases.
A.M.A. Arch. Int. Med. 90, 790-807 (1952).
- 50- SHIPTON (E.A.) - A contribution to the study of collagen disease and the LE phenomenon.
Med. J. Austr. 1, 911-915 (1957).
- 51- SIGUIER (F.), BETOURNE (C.), BADIN (J.) et BONNET DE LA TOUR (J) - La cellule d'Hargraves est-elle réellement spécifique du lupus érythémateux disséminé.
Sem. Hop. Paris, 34, 768 (1958).
- 52- TAFT (L.I.), MACKAY (I.R.) and COWLING (D.C.) - Autoclasia : a perpetuating mechanism in hepatitis.
Gastroenterology 38, 563-566 (1960).
- 53- TAFT (L.I.), MACKAY (I.R.) and LARKIN (L.) - Hepatitis complicated by manifestations of lupus erythematosus.
J. Path. Bact. 75, 399-404 (1958).
- 54- UPJOHN (C.) - "LE cell" phenomenon associated with chronic hepatitis.
Proc. Roy. Soc. Med. 51, 742 (1958).
- 55- WILCOSX (R.G.) and ISSELBACHER (K.J.) - Chronic liver disease in young people.
Am. J. Med. 30, 185-195 (1961).
- 56- WILKINSON (M.) and SACKER (L.S.) - The lupus erythematosus cell and its significance.
British Med. J. 2, 661-665 (1957).
- 57- ZIMMERMANN (H.J.), HELLER (P.), and HILL (R.P.) - Extreme hyperglobulinemia in subacute hepatic necrosis.
New Engl. J. Med. 244, 245-249 (1951).

